

# Orvosi Hetilap

TV  
295 Ft

27

99

**A látást befolyásoló degeneratív megbetegedések**

Salacz György dr.

1507

## EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNYOK

**A human toxocarosis, mint egy gyakori urbanizált zoonosis epidemiológiája és közegészségügyi kihatásai**

Fok Éva dr., Rozgonyi Ferenc dr.

1513

## TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

**Gyakorlati szempontok a gyermekkori asthma bronchiale gyógyszeres kezelésében**

Mezei Györgyi dr.

1519

## TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

**Antibiotikum-kombináció hatása a Lyme-kórt okozó Borrelia burgdorferi szaporodására**

Lakos András dr., Nagy Gyöngyi

1529

## ONKOLÓGIAI TANULMÁNYOK

**Mammográfiával felismert rákok morphologiai paramétereinek összehasonlítása a területileg szervezett szűrés során és alkalomszerűen vizsgáltaknál**

Liszka György dr., Petrányi Ágota dr., Udvarhelyi Nóra dr., Demeter Jolán dr., Bodó Miklós dr., Besznyák István dr., Ladányi Andrea dr., Vargha Péter, Döbrössy Lajos dr.

1533

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

1537

## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

1552

## BESZÁMOLÓK

1556

## KÖNYVISMERTETÉSEK

1557

## HÍREK

1558

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

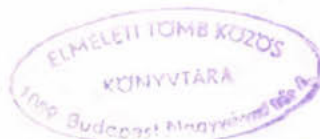
1558

## OH-QUIZ

1559



Springer



Markusovszky Alapítvány



# CONTINUIN®



## PROGESTIN ONLY PILL (POP)

*csak egyetlen komponenst,  
etinodiol-diacetátot tartalmaz*

## AZ EGYETLEN FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTA, MELY:

- *olyankor is alkalmazható,  
ha az ösztrogén bevitel kerülendő  
(szív-, érrendszeri betegségek,  
érelváltozással szövődött diabétesz,  
erősen dohányzó 35 év feletti nők),*
- *szoptatás ideje alatt is szedhető,  
mert nem befolyásolja a laktációt és  
a csecsemő fejlődését.*

*Fogamzásgátló hatása megbízható,  
melynek feltétele a pontos szedés.*



*„A virágnak megtiltani nem lehet...“!*



RICHTER GEDEON RT.

*Bővebb felvilágosításért,  
kérjük forduljon osztályunkhoz:  
Richter Gedeon Rt.,  
Nőgyógyászati Marketing Osztály  
1103 Budapest, Gyömrői út 44.  
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449*



# Hungarian Medical Journal

July 4., 1999. Volume 140. No. 27.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

## Degenerative disorders threatening the vision

Salacz, Gy.

1507

## EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

### Epidemiology and public health consequences of human toxocarosis as an urbanized zoonosis

Fok, É., Rozgonyi, F.

1513

## THERAPEUTIC ARTICLES

### Current therapeutic strategies in the therapy of childhood asthma

Mezei, Gy.

1519

## THERAPEUTIC QUESTIONS

### Effect of combined antibiotics on the in-vitro propagation of *Borrelia garinii*, agent of Lyme disease

Lakos, A., Nagy, Gy.

1529

## ONCOLOGICAL STUDIES

### Pathomorphological parameters of breast cancers detected by mammography with and without organised screening: a comparative study

Liszka, Gy., Petrányi, Á., Udvarhelyi, N.,  
Demeter, J., Bodó, M., Besznyák, I.,  
Ladányi, A., Vargha, P., Döbrössy, L.

1533

## FROM THE LITERATURE

1537

## LETTERS TO THE EDITOR

1552

## CONGRESS REPORTS

1556

## BOOK REVIEWS

1557

## NEWS

1558

## OH-QUIZ

1559

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.  
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9.,  
telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó  
11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.  
Előfizetési díj egy évre 12 750,- Ft,  
félévre 6375,- Ft,  
negyedévre 3190,- Ft.  
Egyes szám ára 295,- Ft  
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

# Orvosi Hetilap

140. évfolyam 27. szám – 1999. július 4.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by

MARKUSOVSKY LAJOS  
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss  
János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst  
Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász  
István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi  
Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics  
László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors

Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr.,  
Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Géza dr.,  
Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.  
és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr.  
és Sótornyai Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart),  
M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),  
P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr.  
(New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam),  
N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde  
dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr.  
(Padova), M. Palkovits dr. (New York–Budapest),  
J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr.  
(Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.  
Levél cím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója  
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.

Levél cím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35  
Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5767

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató  
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002





# Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

**A folyóirat célja.** Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőseget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

**Kéziratok.** A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni géppírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címodalt; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címodaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címodalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és” —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalék érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

*Bajusz, S.*: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In *Proteinase action*. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

*Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai*: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. *J. Appl. Physiol.*, 1987, 63, 2015—2023.

*Rónai, P., Daubner, K.*: A Dixon műtétet szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1982, 123, 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítéseket magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését indokolt esetben vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

**Kémiai nevek és rövidítések.** Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanev említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

**Ortográfia.** A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.



# A látást befolyásoló degeneratív megbetegedések

Salacz György dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. Szemklinika (igazgató: Salacz György dr.)

A látást befolyásoló degeneratív-dystrophiás megbetegedések a szaruhártyában, a szemlencsében, az üvegtestben, a retinában, valamint a látóidegben fordulnak elő. A szaruhártya degeneratív megbetegedései főként örökletes betegségek, előfordulásuk ritkának mondható, s gyógyításuk szaruhártya-átültetéssel megoldott és eredményes. A lencsében kialakuló katarakta műtéti gyógyítása a szemorvosok egyik leghálásabb területe még akkor is, ha a keletkezés körülményei nem minden részletében tisztázottak. A retina degeneratív betegségeit hatékonyan ma még nem lehet gyógyítani, holott e területen bevezetett néhány új gyógymód a jövőben ígéretes eredményekhez vezethet. Pigmenthám-, neuroepithel-transzplantáció, a maculadegeneráció sebészti gyógyítása új megközelítései az eddig többnyire konzervatív gyógymódokkal kezelt betegségeknek. Klinikai jelentőségük mellett szociális következményeik is jelentősek, mivel idős embereket érint. A myopia excesszív formája is újabban sebészti módszerekkel enyhíthető. Az elmúlt évtizedek kísérletes-, és klinikai kutatásainak biztató eredményei a mindennapi gyakorlat számára is hoztak új terápiás megközelítéseket, amelyek megismerése nem érdektelen a nem szemorvosok számára is.

**Kulcsszavak:** látászavar, degeneratív, dystrophiás betegségek

A degeneráció fogalmát Virchow honosította meg a patológiában. Ő ezen a sejtek és a szövetek regresszív strukturális elváltozásait értette, amelyeket az életműködések csökkenése kísér. Minthogy az elváltozások legtöbbször megzavart anyagcsere-folyamatok következményei, újabban sokan a dystrophia elnevezést használják. A degeneráció vagy dystrophia tehát a sejtek és szövetek anyagcserezavarainak morfológiai megnyilvánulása. A degeneráció alapulhat kvalitatív anyagcserezavaron, amikor abnormális anyagok jelennek meg a sejtekben. Quantitatív eltolódások is degenerációt okozhatnak, s az időfaktoroknak is szerepe lehet, ha bizonyos anyagcsere-folyamatok felgyorsulnak vagy lelassulnak. Ez a folyamat potenciálisan reverzibilis lehet, egy bizonyos határon túl azonban irreverzibilissé válhat és bekövetkezik a sejt pusztulása, amit necrobiosisnak is neveznek.

Szemészeti vonatkozásban a degeneratív és dystrophiás folyamatokat élesen elkülönítik egymástól. Degeneráción értik azokat az életműködés csökkenésével járó

**Degenerative disorders threatening the vision.** Degenerative-dystrophic disorders threatening the vision may occur in the cornea, in the lens, in the vitreous body, in the retina and in the optic nerve. Corneal degenerative disorders are rare and mainly of hereditary origin. Keratoplasty is a successful therapeutic method. The surgical treatment of cataract is one of the most fruitful field of ophthalmic surgeons even if the development of cataracts is not in every relations understood. Degenerative disorders of the retina are not subjects of successful treatment, though some new therapeutic modalities are promising. Retinal pigment epithelium-, and neuroepithelium-transplantation and other surgical procedures in age-related macular degeneration are new approaches in previously applied medical treatment modalities. From clinical point of view degenerative disorders of the retina have the most significance as they occur in elderly and have severe social consequences as well. Excessive degenerative myopia may be reduced in selected cases by surgical approaches. Through encouraging results of experimental and clinical research new therapeutic methods were introduced in the everyday praxis, knowledge some of these new methods are worthy for physicians outside the field of ophthalmology as well.

**Key words:** visual disturbance, degenerative, dystrophic disorders

folyamatokat, ahol a sejtek és a szövetek regresszív strukturális elváltozásai következnek be, tehát a virchow-i elvek érvényesülnek, dystrophiának tekintik viszont azokat, ahol a sejtek és a szövetek normálistól eltérő anyagcsereje eredményezi a megváltozott funkciót vagy morfológiát. Ebből következik, hogy a degeneratív folyamatok nem mindig párhuzamosan zajlanak a két szemben, míg a dystrophiák eseteiben a két oldalon közel azonos kvalitatív és kvantitatív morfológiai és funkcionális zavarok figyelhetők meg. A dystrophiák általában jellegzetes, domináns vagy recesszív örökletesi móddal rendelkeznek.

A degenerációk, illetve dystrophiák egy része nem okoz látászavart, mert a szem olyan szövetét, vagy annak egy részét érintik, amelyek a fénysugarak optikai átengedésében, vagy a fénysugarak felfogásában, idegingerületté formálásában nem játszanak közvetlen szerepet. A látást közvetlenül befolyásoló szövetek a szemben a következők: az optikai rendszert képező szövetek (a szaruhártya, a szemlencse, az üvegtest), valamint a fényingereket idegingerületté átalakító és továbbító szövetek (a retina, a chorioidea, illetve a látóideg).

A szerkesztőség felkérésére az Orvosi Hetilap 140. évfolyama alkalmából készült tanulmány



A szemészeti, de egyéb alapfokú kutatások rohamos fejlődése folytán egyre több betegség molekuláris szintű patológiájára derül fény, ezért – valamint a diagnosztikus eszközök tárházának gazdagodása miatt – egyre több degeneratív szembetegség válik ismertté azt a látszatot keltve, hogy ezek száma szaporodik. Bár nehéz megítélni, hogy valóban szaporodik-e a degeneratív betegségek száma, néhány jel azonban arra mutat, hogy e betegségek gyakoribb előfordulásával számolni kell. A molekuláris biológia, a genetika fejlődése az eddig tisztázatlan betegségek jobb megismerését segíti elő. A környezeti ártalmak (pl. az UV-sugárzás), az átlagos életkor folyamatos növekedése olyan tényezők, amelyek a degeneratív-dystrophiás esetek számának szaporodását eredményezhetik.

## 1. A szaruhártya degeneratív-dystrophiás elváltozásai

A leggyakrabban előforduló degeneratív elváltozás az *arcus senilis*. Már a neve is mutatja, hogy az életkorral van összefüggésben. Férfiakon gyakrabban és korábban jelentkezik, s a szaruhártya széli részein mutatkozik szürkésfehér gyűrű formájában. Mivel látászavart egyáltalán nem okoz, könnyű felismerhetősége miatt mégis említésre méltó, hiszen általános konzekvenciái lehetnek: 50 év alatti férfiakon való jelentkezése (*arcus juvenilis*) olykor a háttérben emelkedett plazma koleszterinszintre utalhat. E betegeknek fokozott esélyük van IIa típusú dyslipoproteinaemiára, de csökkent rizikójuk a IV típusra (18), ezáltal relatíve nagyobb eséllyel betegszenek meg coronaria-betegségben. Cardiovascularis betegség okozta mortalitásuk négyszer magasabb, mint *arcus juvenilis*ben nem szenvedő férfi társaikban (18).

A *lipid keratopathia* primer és szekunder formáját különítik el, mindkét formája igen ritka. A szekunder forma korábban lezajlott patológiás folyamatokhoz, a cornea kóros ereződéséhez társul. Az erek mentén általában hirtelen sárgásfehér depozitumok jelennek meg a szaruhártya stromájában, amelyek ha a centrumot is érik, komoly látászavart okozhatnak. Eredete nem tisztázott, feltételezik, hogy a depozitumok kialakulásában a vér lipid-szint aktuális változásainak is szerepe lehet. Mivel a zsírlerakódás a corneában spontán nem szívódik fel, szaruhártya-átültetést tehet szükségessé.

Az *opacitas zonularis corneae* primer és szekunder formáit szokták megkülönböztetni, utóbbiak gyakoribbak. A szaruhártya perifériás részei felől szalag alakú szürkés lerakódás kezdődik a szemrésnek megfelelően, a hámsejtek basalis membránjában, s amint a lerakódás a centrumot eléri, látászavar támad. A kalciumlerakódás mechanizmusa általában ismeretlen. Krónikus uveitisben (főként juvenilis rheumatoid artritisben), glaukómában, trauma után fordul elő. A háttérben emelkedett szérum Ca-szinttel járó betegségek lehetségesek (hyperparathyreoidismus, sarcoidosis, D-vitamin toxikózis, a csontrendszer kiterjedt metasztázisai stb.). Lokális okai között az intraocularis szilikonolaj szaruhártyával történő érintkezése, magas foszfát tartalmú viszkoelasztikus oldatok, vagy kortikoszteroidok foszfátsóit tartalmazó szemcseppek huzamosabb használata fordulnak elő. Kezelést csak akkor igényel, ha komoly látászavart okoz, ilyenkor

a centrális rész hámmal együtt történő lekaparása a látást javíthatja.

A *Salzman-féle cornea degeneráció* szekunder megbetegedés, amelynek oka a corneában lejátszódott, többször recidivált gyulladáshoz vezet. A csomó formájú homályok a stromában helyezkednek el, hisztológiailag hyalinlerakódás figyelhető meg. Látászavart csak akkor okoz, ha a szaruhártya centruma érintett. Látásjavítás csak keratoplasztika révén érhető el, ami a gyulladáshoz eredet, s az aktuálisan jelenlévő ereződés miatt nem a legjobb prognózisú.

A *cornea dystrophiái* a szaruhártya bármely szövettani rétegét érinthetik, osztályozásuk is aszerint történik, melyik rétegben helyezkednek el a típusos elváltozások (hámban, Bowman-membránban, stromában, Descemet-membránban, endothelsejt-rétegben). Közös jellemzőjük az öröklődés, fiatal felnőttkorban manifesztálódnak, kétoldaliak és szimmetrikusak, a látászavar közel azonos a két oldalon. A cornea nem ereződik, gyulladáshoz tünetek nincsenek, a cornea centrális 6–8 mm-es területén helyezkednek el a lerakódások, a széli részek szabadon maradnak. További jellemzőjük a lassú progresszió. Számos változatuk ismeretes, általában a klinikai megjelenés alapján kapták nevüket. Leggyakrabban a granulosus (Groenouw I. típus), a maculosus (Groenouw II. típus), a reticulata (Haab–Dimmer-féle) formák fordulnak elő. Hisztopatológiai szempontból lokális mucopolysaccharidosis illetve amyloidosis áll a háttérben, de egyéb mucopolysaccharidosisekban, mucopolisaccharidosisekban is lehet cornea érintettség. A típusra jellemző öröklésmentük van: autoszomális domináns vagy recesszív.

A *cornea görbületi anomáliái* már korán látászavart okoznak, ha nem is egyforma mértékben. *Keratoconus*-ban a szaruhártya gömbcikkelyhez való hasonlatossága fokozatosan megszűnik, s kúphoz válik hasonlatossá. Oka tisztázatlan. Általában fiatal felnőttkorban kezdődik, s irreguláris myopiás asztigmia formájában mutatkozik. Fejlődése változó, olykor kezdeti stádiumban megállhat, máskor folyamatosan progrediál, ami a cornea centrumának nagyfokú elvékonyodásával jár, akár spontán perforáció is bekövetkezhet. Akut formában Down-szindrómás betegeken szokott előfordulni. Egyetlen gyógymódja a keratoplasztika. A műtét prognózisa ebben a corneabetegségben a legkedvezőbb. Down-szindrómás betegeken a műtét számos problémát vet fel, mégis olykor elkerülhetetlen. – A *Terrien-féle marginalis corneadegeneráció* során a cornea perifériás része ektatikussá válik, ami jelentős asztigmatizmust okozva már korán ronthatja a látást. Bármely életkorban előforduló progresszív folyamat, ami a cornea perforációjához is vezethet, ezért műtéti beavatkozást tehet szükségessé. A kétoldali betegség gyógyítása számos műtét-technikai problémát vethet, fel szerencsére meglehetősen ritka megbetegedés.

A *Fuchs-féle kombinált endothelialis-epithelialis dystrophia* középkorú egyéneken, nőknél gyakrabban előforduló látászavarral járó megbetegedés. Előrehaladott stádiumban kellemetlen szúró érzéssel és a szem kipirosodásával járhat együtt. A szaruhártyát a csarnok felől kibélelő endothelsejtek számának progresszív csökkenése folytán a stroma dehidratálása zavart szenved, ödémássá válik, átlátszósága csökken. Az ödéma az epithelsejt-rétegre ráterjedve idegentest-érzéssel járhat együtt.



A gyógyszeres kezelés (hypertoniás oldatok cseppentése) csak ideig-óráig segíthet, valódi megoldást a keratoplasztika, s ezzel együtt elegendő számú endothelsejt átültetése jelenthet.

A cornea degeneratív-dystrophiás megbetegedései által okozott látászavarok többsége *keratoplasztikával* gyógyítható. A Magyarországon végzett évi 470–500 keratoplasztika (2) többsége azonban nem a degeneratív-dystrophiás csoportból tevődik össze jelezvén, hogy ezek általában ritkán előforduló betegségek. Nagyobb szaruhártya centrumokban az itt említett betegségek közül a keratoconus mintegy 10%-ban, a cornea dystrophiák 0,8%-ban szerepelnek a statisztikában (14).

## 2. A szemlencse degeneratív megbetegedései

Optikai szempontból a *szemlencse* betegségei az átlátszóság csökkenésével látászavarhoz vezetnek. Ez a katarakta-képződés. A lencse a látható fény közel 90%-át át ereszti fiatal korban. A lencsében korral járó elváltozások során ez a transzmissziós tulajdonság változik. Míg a cornea az UV-sugárzás 295 nm hullámhosszúságánál rövidebb sugarait nyeli el, a lencse többnyire az UVB (295–315 nm), illetve az UVA (315–400 nm) hullámhosszúságú sugarait szűri ki. Ez az UV-abszorpció korfüggő, mivel 10 éves kor táján a 295–400 nm hullámhosszúságú sugarak 75%-át átterszti a lencse, 25 éves korban már csak ezek kb. 20%-át (7, 23). A lencsében elnyelődő UV-sugarak nagymértékben befolyásolják anyagcseréjét. Szaporodnak azon megfigyelések, melyek szerint a szembe jutó UV-sugarak emelkedett mennyisége hozzájárulhat a katarakta-képződés gyakoribbá válásához, és fiatalabb életkorban való jelentkezéséhez (4). A lencse anyagcseréjének kutatása a mai napig folyamatosan hoz újabb eredményeket, de még korántsem tisztázott minden vonatkozásában. Az energiatermelő biokémiai mechanizmustól kezdve az antioxidáns mechanizmusokig számos bonyolult biokémiai folyamat végeredménye a tiszta, átlátszó lencse. Fiziológiai körülmények között a fénysugarak lencsén való keresztüljutása elvben változatlanul történik a kor folyamán. A presbyopia csak a lencse rugalmasságának fokozatos elvesztését jelenti, átlátszóságát elvben nem érinti. Miközben bonyolult biokémiai folyamatok zajlanak a lencsében, nem ismerjük pontosan, hogy korral miként változnak az abszorpciós és transzmissziós feltételek, s ezeknek milyen hatásuk van például a színlátásra. Csak közvetett adataink vannak arra vonatkozólag, hogy a látható fénysugarak rövidhullámú spektrumából korral egyre kevesebb jut el a retinára. A hályogműtét után gyakori tapasztalat a kékes színek átmeneti excesszív érzékelése.

A katarakta-képződés szempontjából a kor a legfontosabb rizikófaktor, míg környezeti, toxikus, táplálkozási és szisztémás ártalmaknak, amelyek az individuumot élete folyamán érik, inkább kumulatív hatásuk van. Ehhez genetikai faktorok is társulhatnak. Itt most nem tárgyaljuk azon betegségeket, amelyek közismerten kataraktával járhatnak együtt, mint pl. diabetes mellitus, vagy bizonyos bőrbetegségek stb.

Közismert, hogy a katarakta okozta látászavarok sikerrel operálhatók, s az e téren bekövetkezett forradalmi

változások révén a betegek optikai és vizuális rehabilitációja tulajdonképpen megoldott. A phacoemulsificatio során eltávolított elszürkült lencse helyére 3–3,5 mm-es seben át ún. összehajtható lencsét beültetve a rekonvaleszcencia lerövidül, nem is szólva az ambulanter elvégezhető műtétről. Az optikai rehabilitáció tulajdonképpen azonnali, a beteg elvben akár a műtét után 1–2 órával kocsiba ülhet és hazavezethet. A további kutatások már az akkomodáció visszaadásának lehetőségét célozzák. Ha ez a funkció a jövőben visszaadható lesz a betegeknek, a hályogoperálás soha nem látott, új indikációival kell számolni. A presbyopia ugyanis sokak számára meglehetősen terhes, tevékenységet korlátozó fogyatékoság, ezért a betegek, mint ahogyan sokan ma már a szemüveges állapotot is nehezen tolerálják, mindent el fognak követni, hogy alkalmazkodóképességüket visszanyerhessék.

## 3. Az üvegtest degeneratív megbetegedései

Az *üvegtest degeneratív megbetegedései* igen ritkán, s primer formáik nem befolyásolják meghatározó módon a látást. Az *üvegtest elfolyósodása* korfüggő folyamat, és a kolloidálisan kötött vízmolekulák szabaddá válásával hozható összefüggésbe, miáltal az üvegtest fokozatosan elveszti eredeti szerkezetét, összeesik. Ez pókhálószerű homályok megjelenésével jár, s csak ritkán okoz – kiszakítva a retinát – komoly látászavarhoz vezető kórformát (*ablatio retinae*). Az üvegtestben bizonyos anyagok lerakodhatnak, így kalcium-foszfát komplex (*synchysis nivea*), vagy koleszterin-kristályok (*synchysis scintillans*), ami többnyire súlyosan beteg szemekben szokott előfordulni). Sokkal ritkább az amyloid lerakódása, amely komoly látászavart okozhat. A környező szövetekből kerülhetnek be anyagok az üvegtestbe, pl. vérzés, gyulladásos sejtek stb., amelyek annak átlátszóságát, szerkezetét megváltoztathatják. Az üvegtest átlátszóságát tartósan befolyásoló betegségek ma már az üvegtest műtéti eltávolításával gyógyíthatók (ún. *pars plana vitrectomia*), így a látás sikerrel adható vissza.

## 4. A retina és chorioidea degenerációi, dystrophiái

A fény elérve a retinát elnyelődve idegeingerületté alakul. Az ingerfelfogó szövetek a retinából, az azt „kiszolgáló” chorioideaából és az ingert az agyba továbbító idegrostokból áll.

Ebben a rendkívül célszerűen szervezett rendszerben a legcsekélyebb „rendtelenség” látászavarhoz vezet, amelynek minőségét az határozza meg, hogy a láncból melyik szövetfélése milyen mértékben vesz részt a folyamatban. Az éleslátás helye, a macula lutea felelős a színlátásért, az olvasóképességért, míg a perifériás retina a félhomályban való tájékozódásért és a forma látásért. A csapok-pálcikák izolált degeneratív folyamatai inkább dystrophiák (pl. *retinitis pigmentosa*), mert általában kétoldaliak, a látászavar kiterjedtségében szimmetrikusak, s többnyire valamilyen módon öröklődnek



(autoszomális domináns, recesszív, nemhez kötött formák is ismertek). Számos kórkép ismeretes, amelyek általában súlyos látászavarral, akár vaksággal járhatnak, de meglehetősen ritkák. Amíg a cornea dystrophiás megbetegedései eseteiben van lehetőség a gyógyításra, a heredomaculáris dystrophiák különböző típusaiban (Star-gardt-, Best-, Beer- stb.) a csapok-pálcikák progresszív pusztulása genetikailag kódolt. Kísérleti szinten vannak már próbálkozások az elpusztult sejtek pótlására (1. alább).

Míg az öröklött formák meglehetősen ritkák, az *idős-kori macula-degenerációk* annál gyakoribbak. Magyarországon a 65 éven felüliek számaránya a populációban 2 millió körül van, a macula-degeneráció ebben a populációban 10%-ra tehető, korral fokozatosan növekvő százalékban (6). Ez azt jelenti, hogy az idős korosztályban Magyarországon közel 200 000 egyént érint olvasó-képességének csökkenése, elvesztése.

Az időskori macula-degeneráció krónikus degeneratív megbetegedés, aminek oka ismeretlen. A centrális látás elvesztése döntően két klinikai megjelenési formában nyilvánul meg: 80%-ban az ún. száraz- (v. geográfikus) macula-degeneráció formájában, 20%-ban a pigmenthám serosus leválása és/vagy chorioideális neovaszkuarizáció formájában (13). Előbbi lassú progressziójú, utóbbi hirtelen, shubokban jelentkező látásromlással jár.

Kiterjedt prevalenciája és extenzív morbiditása ellenére a macula-degeneráció patogenezisét még kevésbé ismerjük. Arteriosclerosis, oxidatív, fény okozta károsodás, gyulladás, diéta, vitamin, mikroelem hiányok, valamint genetikai okok merültek fel és voltak kutatások tárgyai. Macula-degenerációban szenvedő betegek hozzátartozóinak  $1/4$ -ében volt kimutatható hasonló betegség (5). A táplálkozási szokások aspektusait az utóbbi években behatóan vizsgálták. Feltételezték, hogy emelt szintű cinkbevitel protektív módon hathat macula-degeneráció ellen (12), mások ezt cáfolták (11). Megfigyelték, hogy nagyobb mennyiségű zöldfőzelékeket (amelyek specifikus karotinoidokat és zeaxanthint tartalmaznak) fogyasztó betegek körében ritkábban észleltek macula-degenerációt (16). Az emelt szintű E- és C-vitamin-bevitel semmiféle mérhető hatással nem volt (9, 19). Kimutatták viszont, hogy az arteriosclerosis, vagy cardiovascularis megbetegedésekben szenvedőkben gyakrabban fordult elő macula-degeneráció. Hasonlóképpen a hypertonia és a dohányzás is rizikófaktorként értékelhető (17, 19). Korábban a fényhatás és a macula-degeneráció között összefüggést véltek felfedezni, más tanulmányok ezt kizárták (19, 22).

A macula-degeneráció gyógyítása manapság még megoldásra vár. A kísérő belgyógyászati betegségek értelemszerű kezelése mellett megfelelő diéta, komplex vitaminkészítmények rendszeres szedése a folyamatot lassíthatják. Az utóbbi években előtérbe kerültek a sebészeti megoldások abból a megfontolásból, hogy a retina és chorioidea között elpusztult sejtek, főként a *pigment-epithel- és a neuroepithel-sejtek transzplantációval* a megfelelő helyszínre juttathatók, illetve a kóros szövet-szaporulat, mint pl. a subretinalis neovascularis membrán műtéti úton eltávolítható (3). Más megfontolások alapján a maculát műtéti úton ép pigmenthámval rendelkező környező területre elforgatva megromlott funkcióját visszanyerheti (*translocatio maculae luteae*) (8).

Ezek a heroikus beavatkozások ma még ritkán hoznak tartós eredményt, de jelzik a jövő útját: széles körű kísérletek folynak, pl. a retinitis pigmentosában elpusztult neuroepithel-sejtek pótlására foetalis sejtek transzplantációjával (1). Állatokon mesterséges fényérzékelő microchipek implantációjával folynak kísérletek, amelyeket a retina alá, vagy annak felszínére illesztenek.

A *retina perifériájának degeneratív elváltozásai* közvetlenül nem veszélyeztetik a látást, közvetve azonban súlyos látászavart, akár látásvesztést is okozhatnak. A perifériás degenerációk bizonyos formái a retina folytonossági hiányával járhatnak együtt, aminek *ablatio retinae* lehet a következménye. Műtéti gyógymódot igénylő megbetegedésről van szó, s e téren a fejlődés ugrásszerű volt a 70-es évektől kezdve. A vitreoretinalis műtéti módszerek kifejlesztése lehetővé tette az ablatio retinae gyógyítási arányának 80%-ról 98–99%-ra történő feljavítását, legalábbis ami az anatómiai eredményeket illeti. A funkcionális eredmények ettől sajnos némiképpen elmaradnak (90–95%). Ez a hatalmas fejlődés tette lehetővé a maculasebészet kifejlődését, egyáltalán azt a felismerést, hogy bizonyos macula betegségek műtéti úton gyógyíthatók (15).

## 5. A degeneratív myopia

Itt célszerű megemlíteni a fénytörési hibáknak azt a speciális változatát, amit már patológiásnak kell minősíteni, az *excesszív vagy degeneratív myopiát*. Ennek patogenezise a mai napig sem tisztázott, tény hogy a sclera bizonyos része (főként a hátsó pólus környéke) a normális szem belnyomásának nem bírván ellenállni, tágulni kezd, a bulbus tengelyhossza fokozatosan növekszik. E tágulást a szem belsejében található szövetek, az üvegtest, a chorioidea és a retina csak részben tudja követni, azt sem következmények nélkül: korai üvegtesti elfolyósodás, fiatalabb korban jelentkező perifériás retinalis degeneratív elváltozások, következményes ablatio retinae, a hátsó pólusra lokalizálódó elváltozások, mint Bruch-hártya repedések vérzésekkkel, centrális hegesséddel, illetve a chorioidea részéről szigetszerű, majd összefolyó atrófiás területek kialakulásával, ennek megfelelő funkciókieséssel (*Fuchs-féle macula-degeneráció, atrophía chorioideae*). Bármelyik forma alakul ki, több-kevesebb, akár a vakságig is fokozódó látászavarral jár. Míg az egyéb fénytörési hibák legkésőbb a fiatal felnőttkorra stabilizálódnak, a degeneratív myopia tulajdonképpen a beteg élete végéig progresszív. Ennek megakadályozására történnek műtéti próbálkozások: a hátsó sclera pólus kiboltosulását ún. scleramegtámasztó műtét (*sustentaculum sclerae*) igyekeznek mérsékelni. Ezt a műtétet fiatal korban érdemes elvégezni, amikor a funkciók elég jók, de a progresszió egyértelmű, és genetikai komponens is feltételezhető a degeneratív myopia kialakulásában.

## 6. A látóideg degeneratív megbetegedései

A *látóideg degeneratív megbetegedései* olyan ritkák, hogy klinikai jelentőségük csekély. Csak a teljesség kedvéért említem meg, hogy a *Leber-féle opticusatrophia*



kétoldali súlyos látászavarral járó megbetegedés, amit anyai mitochondrialis DNS örökít: egészséges nők férfi utódaira 100%-ban nőutódaira kb. 20%-ban.

Összefoglalva a látást számos betegség károsíthatja, ezek közül sok betegség oka tisztázatlan, ezért gyógykezelése is megoldatlan. Némely betegség a tisztázatlan eredet ellenére gyógyítható, a látás visszaadható. A genetika, a molekuláris biológia fejlődése új utakat nyithat meg az ismeretlen kérdések tisztázására, ideális esetben bizonyos betegségek megelőzésére. Napjainkban a látás rehabilitálásában leghatékonyabbak a sebészi megoldások (keratoplasztika, hályogműtét, bizonyos macula-műtétek), a gyógyszeres és egyéb terápiás megoldások hatékonysága még várat magára.

**IRODALOM:** 1. *Algvere, P. V., Berglin, L., Gouras, P. és mtsai:* Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal neovascularization. *Graefé's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1994, 232, 707-716. – 2. *Berta A., Facskó A., Kelenhegyi Cs., és mtsai:* Szaruhártya-átültetés Magyarországon. Az Országos Keratoplasztika regiszter 1992 és 1996 közötti időszakra vonatkozó adatai. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 1675-1678. – 3. *de Juan, E., Machemer, R.:* Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 1988, 105, 25-29. – 4. *Facskó A., Süveges I.:* A katarakta műtétre került betegek életkorának változása klinikánk 10 éves beteganyagában: a környezeti hatások feltételezett szerepe a szürkehályog kialakulásában. *Szemészet*, 1992, 129, 24-26. – 5. *Francois, J.:* L'heredite des degenerescences maculaires seniles. *Ophthalmologica*, 1977, 175, 67-72. – 6. *Leibowitz, H. M., Krueger, D. E., Maunier, L. R. és mtsai:* The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv. Ophthalmol.*, 1980, 24 (Suppl), 335-610. – 7. *Lerman, S.:* Lens transparency and aging. In: Szerk.: *Regnault, F., Hockwin, O., Courtios, Y. Ageing of the lens.* Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1980, 63-79. old. – 8. *Machemer, R., Steinhart, H. U.:* Retinal separation, retinotomy

and macular relocation: II. Surgical approach for age-related macular degeneration. *Graefé's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1993, 231, 635-641. – 9. *Mares-Perlman, J. A., Brady, W. E., Klein, R. és mtsai:* Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1995, 113, 743-748. – 10. *Mares-Perlman, J. A., Brady, W. E., Klein, R. és mtsai:* Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Arch. Ophthalmol.*, 1995, 113, 1518-1523. – 11. *Mares-Perlman, J. A., Klein, R., Klein, B. E. K. és mtsai:* Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1996, 114, 991-997. – 12. *Newsome, D. A., Swartz, M., Leone, N. C. és mtsai:* Oral zinc in macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 1988, 106, 192-198. – 13. *Pámer Zs., Kovács B.:* Amit az időskori macula degeneráció kezeléséről tudni kell. *Szemészet*, 1995, 132, 183-193. – 14. *Pice, F. W., Whitton, W. E., Collins, K. S. és mtsai:* Five-year corneal graft survival. A large, single-center patient cohort. *Arch. Ophthalmol.*, 1993, 111, 799-805. – 15. *Salacz, G., Ferencz, M.:* Surgical aspects of macular diseases. *Med. Sci. Monit.*, 1998, 4 (suppl. 1), 29-31. – 16. *Seddon, J. M., Ajani, U. A., Sperduto, R. D. és mtsai:* Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA*, 1994, 272, 1413-1420. – 17. *Seddon, J. M., Hankinson, S., Speizer, F. és mtsai:* A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA*, 1996, 276, 1141-1146. – 18. *Segal, P., Insull, W., Chambless, L. E. és mtsai:* The association of dyslipoproteinemia with corneal arcus and xanthelasma. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation*, 1986, 73, 108-118. – 19. *The Eye Disease Case-Control Study Group.* Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 1992, 110, 1701-1708. – 20. *The Eye Disease Case-Control Study Group.* Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 1993, 111, 104-109. – 21. *Thomas, M. A., Kaplan, H. J.:* Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am. J. Ophthalmol.*, 1991, 111, 1-7. – 22. *West, S. K., Rosenthal, F. S., Bressler, N. M. és mtsai:* Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 1989, 107, 875-879. – 23. *Zigman, S.:* Photochemical mechanisms in cataract formation. In: *Duncan, G., ed. Mechanisms of cataract formation in the human lens.* London, Academic press, 1981, 117-149.

(Salacz György dr., Budapest, Mária u. 39. 1085)

#### Szerzőink figyelmébe!

Tájékoztatjuk tisztelt Szerzőinket, hogy az Orvosi Hetilapban történő megjelentetésre szánt tanulmányaik biometriaival tervezésében és az értékelés módszereire vonatkozó tanácsadásban készséggel áll rendelkezésükre szerkesztőségi munkatársunk *Dinya Elek dr.* (Munkahelyi telefon: 265-5532)

**Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok  
szakmai programjait, valamint egészségüggyel,  
orvostudománnyal kapcsolatos  
pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemtől  
térítésmentesen közöljük**

**az Orvosi Hetilap előfizetői részére.**

**A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemtől.**



# UVEK Ultrahangvezérelt VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ



EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) kezelés

## „MI MEGYÜNK A BETEGHEZ”

A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR MŰKÖDIK  
AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:

1. BUDAPEST: F. Ö. Újpesti Városi Kórház	Tel.: 06 (1) 369-0666
2. BUDAPEST: F. Ö. Bajcsy-Zsilinszky Kórház	Tel.: 06 (1) 260-0933
3. BUDAPEST: SOTE Urológiai Klinika	Tel.: 06 (1) 210-0330
4. DEBRECEN: DOTE Urológiai Klinika	Tel.: 06 (52) 411-600
5. PÉCS: POTE Urológiai Klinika	Tel.: 06 (72) 311-522
6. SZEGED: Szeged M. J. V. Ö. Kórház (Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Urológiai Tanszék)	Tel.: 06 (62) 490-590
7. BAJA: Városi Kórház	Tel.: 06 (79) 422-233
8. BERETTYÓÚJFALU: Területi Kórház	Tel.: 06 (54) 402-200
9. DEBRECEN: Kenézy Gyula Megyei Kórház	Tel.: 06 (52) 511-777
10. DOMBÓVÁR: Városi Kórház	Tel.: 06 (74) 465-844
11. EGER: Markhot Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (36) 411-422
12. GYŐR: Petz Aladár Megyei Kórház	Tel.: 06 (96) 418-244
13. GYULA: Pándy Kálmán Megyei Kórház	Tel.: 06 (66) 361-833
14. KAPOSVÁR: Kaposi Mór Megyei Kórház	Tel.: 06 (82) 501-300
15. KISKUNHALAS: Városi Ö. Semmelweis Kórház	Tel.: 06 (77) 423-011
16. KECSKEMÉT: Bács-Kiskun M. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (76) 481-781
17. NAGYKANIZSA: Nagykanizsa M. J. V. Kórháza	Tel.: 06 (93) 311-500
18. OROSHÁZA: Orosháza V. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (68) 411-166
19. SALGÓTARJÁN: Nógrád M. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (32) 311-222
20. SOPRON: Sopron M. J. V. Erzsébet Kórház	Tel.: 06 (99) 312-120
21. SZÉKESFEHÉRVÁR: Fejér Megyei Szent György Kórház	Tel.: 06 (22) 349-100
22. SZEKSZÁRD: Tolna Megyei Kórház	Tel.: 06 (74) 501-500
23. SZENTES: Csongrád M. Ö. Területi Kórház	Tel.: 06 (63) 313-244
24. SZOLNOK: MÁV Kórház	Tel.: 06 (56) 426-633
25. SZOMBATHELY: Vas Megyei Markusovszky Kórház	Tel.: 06 (94) 311-542
26. VÁC: Jávorszky Ödön Városi Kórház	Tel.: 06 (27) 317-000
27. VESZPRÉM: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (88) 420-211
28. ZALAEGERSZEG: Zala Megyei Kórház	Tel.: 06 (92) 311-410

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:

**Budapecsten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik. Tel.: 06 (1) 260-0933, 06 (1) 260-5460.**

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

**UVEK Kft.**

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 06 (1) 201-3783, 06 (1) 201-3909



# A human toxocarosis mint egy gyakori urbanizált zoonosis epidemiológiája és közegészségügyi kihatásai\*

Fok Éva dr.<sup>1</sup> és Rozgonyi Ferenc dr.<sup>2</sup>

Állatorvostudományi Egyetem, Budapest, Parazitológiai és Állattani Tanszék (tanszékvezető: Varga István dr.)<sup>1</sup>  
Simmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Mikrobiológiai Intézet (igazgató: Rozgonyi Ferenc dr.)<sup>2</sup>

A szerzők áttekintést adnak az állatok, főleg a kutya és a macska belső élősködői közül elsősorban a férgek (helminthek) azon fajairól, melyek a városi körülmények között élő embereket is egyre gyakrabban fertőzik a kutya és a macska bélsárszóródás miatt. Kiemelten tárgyalják a kutya és a macska fonálférgei közül a *Toxocara*-fajok fejlődését a végleges gazdában, és az emberben mint inadekvát gazdában, valamint az általuk okozott zoonosisok következményeit emberben. Ismertetik az emberi fertőzések epidemiológiáját, klinikai formáit és tájékoztatást adnak a fertőzöttségről a külföldi és hazai irodalmi adatok alapján. Felhívják a figyelmet, a kedvtelésből tartott állatok számának hazai ugrásszerű emelkedésével együttjáró parazitózoonosisok klinikai formáira és veszélyére. Hangsúlyozzák a szélesebb körű felvilágosító munka szükségességét, az állattartók szerepét a veszélyforrások számának csökkentése érdekében, valamint azt is, hogy a zoonózisok, így például a toxocarosis elleni küzdelem szervezése elsősorban állatorvosi feladat, ugyanakkor a kontrollálása közös orvosi-állatorvosi feladat. Az emberi fertőzések felismerése, diagnosztizálása, kezelése és megelőzése csakis e humán zoonosisok kellő ismeretében lehet eredményes és hatásos. Magyarországon a toxocarosis a városi lakosság egyik leggyakoribb helminthozoonosisa.

**Kulcsszavak:** human toxocarosis, kedvtelésből tartott állatok, epidemiológia, prevalencia, klinikum, városi helminthozoonosisok, védekezés

**Epidemiology and public health consequences of human toxocarosis as an urbanized zoonosis.** The authors give a review mainly about that worm species of the endoparasites of dogs and cats which are more frequently dangerous for the people living in urban circumstances because of the dissemination faeces of these animals. The life cycle of the nematode *Toxocara* species in dogs and cats as the final hosts, in inadequate hosts like man and the consequences of the zoonoses caused by these worms are briefly discussed. The authors survey the epidemiology, clinical appearances and the prevalence of human infections according to the data of the Hungarian and foreign literature. The clinical symptoms and the danger of this parasitosis running with the increasing number of the pet animals are pointed out. It is emphasized that the wide-range explanatory work and the role of the owners of pets in the decrease of the risks are very important, moreover that organizing the struggle against zoonoses such as toxocarosis is mainly veterinary task, however, its control is common medical and veterinary interest. The recognition, identification, diagnosis, treatment and prevention of human infections can only be effective with the proper knowledge in this zoonosis. Toxocarosis is one of the most frequent helminthozoonoses of townspeople in Hungary.

**Key words:** human toxocarosis, pet animals, epidemiology, prevalence, clinical symptoms, urban helminthozoonoses, control

Az ember szűkebb és tágabb környezetében élő állatokban előforduló férgek között vannak olyanok, melyek emberben is fertőzést okozhatnak, ezért közegészségügyileg is jelentősek. Hazánkban a nagyobb városokban, de főként a fővárosban megnőtt az emberek közvetlen környezetében különféle célból tartott állatok száma, ez is indokolja annak ismeretét, hogy az állati élősködők közül melyek okozhatnak zoonosiszt. Jelen közleményünkben az állatok belső élősködői közül elsősorban a férgek (helminthek) azon csoportjáról kívánunk rövid áttekintést adni, melyek az említett városi körülmények között élő embereket is egyre gyakrabban veszélyeztetik.

A fonálférgek (Nematoda osztály) eddig ismert 12 000 fájának többsége szabadon él a talajban, tenger- és

édesvizekben, nagy számban élősködnek a növényeken, jóval kevesebb található a vadonélő állatokban, továbbá mintegy 200 fonálféreg-faj fordul elő a háziállatokban és közel 20 az emberben mint végleges gazdában. A fonálférgek között vannak olyanok, amelyek mind az emberben, mind az állatokban (mint végleges gazdában) ivaréretté válhatnak. Még nagyobb azonban azoknak a száma, melyek ivarérett formájának az állatok a végleges (végső) gazdái, a lárvái pedig az emberbe – mint paratenikus gazdába (inadekvát gazda, vivőgazda) – bejutva különböző súlyosságú tünetekben megnyilvánuló zoonosiszt okozhatnak.

A helminthozoonosisokat az alábbi állatcsoportok férgei okozhatják:

1. *Háziállatok vagy félháziállatok: társállatok* (kutya, macska, ló, bizonyos madarak stb.), élelmiszerként szolgálók (szarvasmarha, juh, sertés, baromfi, hal stb.), munkát végző igásállatok, teherhordók (pl.: szarvasmarha, bivaly, ló, teve, jak stb.);

\* A Semmelweis OTE 10. Mikroorganizmusok és anyagaik hatásainak molekuláris, celluláris és organizmus szintű vizsgálata című akkreditált Ph. D. program keretében végzett munka.



2. *Vadonélő állatok*: élelmiszerként szolgálók (rozsmártól → kétéltűekig), továbbá azok melyek megosztják az emberrel a környezetet (medvétől → mezei egérig);

3. *Szinantróp állatok*: azok a vadon élő állatok, melyek szoros közelségben vannak az ember lakóhelyével (patkány, egér, mosómedve, denevér, bizonyos madarak stb.); és

4. *Fogságban tartott állatok*: állatkertekben, szafari parkokban, lakásban tartott vadonban befogott egzotikus állatok (oroszlántól → kígyóig) (14).

Az emberre nézve a mérsékelt égövön, így hazánkban is a legnagyobb veszélyt a *társállatok*, vagy másképpen az ún. kedvtelésből tartott állatok közül a kutyák és a macskák orsóférgesei jelenthetik larva migrans visceralis kórképek okozásával (1. táblázat).

1. táblázat: Az emberben mint egyik paratenikus gazdában larva migrans visceralist okozó leggyakoribb orsóférgesek

Féreg	Végleges gazdafaj
<i>Toxocara canis</i>	kutya, kutyafélék
<i>Toxocara mystax</i>	macska, macskafélék
<i>Toxocara vitulorum</i>	szarvasmarha (és egyéb kérődzők)
<i>Toxocara pteropodis</i>	gyümölcssevő óriásdenevér
<i>Lagochilascaris minor</i>	vadon élő macskafélék
<i>Ascaris suum</i>	sertés, vaddisznó
<i>Baylisascaris procyonis</i>	mosómedve
<i>Baylisascaris columbaris</i>	borz
<i>Baylisascaris transfuga</i>	medve

Az utóbbi 20 évben a kutyák és a macskák száma világszerte nagymértékben megnőtt. Franciaországban például több mint 10 millió a kutyák és 7,5 millió a macskák száma (13). 1988-ban a veszettség elleni oltások hivatalos adatai alapján Budapesten 75 ezer kutya volt, és az országban 750 ezren fizettek kutya után adót. A Fővárosi Állategészségügyi és Élelmiszer Ellenőrző Állomás nyilvántartása szerint 1997-ben csak Budapesten 168 050 ebet részesítettek veszettség elleni oltásban. Magyarországon a kutyák létszámát 1,5–2 millió között becsülik. Valószínűleg a macskák száma még ennél is több, és jelentős a kóbor állatok száma is.

Az állatlétszám növekedésével többek között a környezetnek az állatok bélsarával ürülő paraziták okozta szennyeződése nő. Külföldön és már hazánkban is történtek vizsgálatok arra vonatkozólag, hogy milyen mértékű a városokban lévő parkok talajának, ill. a homokozóknak a parazitapetékkal való szennyezettsége, valamint a sétáltatott kutyák által ürített bélsárminták féregpete gyakorisága (7, 10, 24, 26, 27, 33). Japánban Shoi 13 homokozóból 12-t *Toxocara*-petével fertőzöttnek talált és a peték 63%-a embrionálódott, azaz fertőzőképes volt (33). Vizsgálta a peték előfordulási gyakoriságát a mélység függvényében is. Megállapította, hogy a felszínhez közeli rétegben (0–3 cm) voltak leggyakoribban peték (58%), a középsőben (15–18 cm) valamivel ritkábban fordultak elő, de a mély (35–38 cm) rétegben is voltak *Toxocara*-peték. A felmérések többségében a vizsgált közterületek 1–25%-a bizonyult fertőzöttnek (11). Szinte lehetetlen megállapítani azt, hogy ezek a peték kedvenc vagy kóbor ebtől, vagy rókától vagy házi, ill. kóbor macskától származtak-e.

Az ember az említett ragadozók (carnivora) férgesnek bélsárral ürülő ivari produktumainak (pete, lárv) szóródásával fertőződhet, vagy passzív módon pl.: talajjal, homokkal, földdel szennyezett kézzel, élelmiszerrel, vagy aktív módon, azaz úgy, hogy bizonyos féregfajok lárvái behatolnak a sértetlen bőrön keresztül. A passzív fertőzés a kutyák és a macskák orsóféregfajai közül leggyakrabban a *Toxocara canis* és a *Toxocara mystax* (syn. *cati*) petéinek környezetbe kerülésével történik (1. ábra). Ennek egyik oka az, hogy ezen férgek prevalenciája a kutyákban 10–30% (kutyakölykökben akár 90% is lehet), a macskákban pedig 25–50% (28).

A kutyakölykök magas fertőzöttsége annak tulajdonítható, hogy már a vemhes szukában, a placentán keresztül átjutó *Toxocara*-lárvákkal fertőződnek és így a születésük után kb. 3 héttel már peteürítő férgek lehetnek a kölykök vékonybelében (21). Tíz évvel ezelőtti hazai vizsgálat (7) szerint 1674 kutya és 150 macska 58,7%-a, ill. 36,7%-a bizonyult fertőzöttnek különféle bélféregfajokkal. A *Toxocara*-fajok gyakorisága a kutyák és a macskák esetében 6,8%, ill. 32% volt. (A vizsgált állatok többsége egy évesnél idősebb volt, de már a 3 hónaposnál fiatalabb kutyák fertőzöttsége is 35,3% volt.)

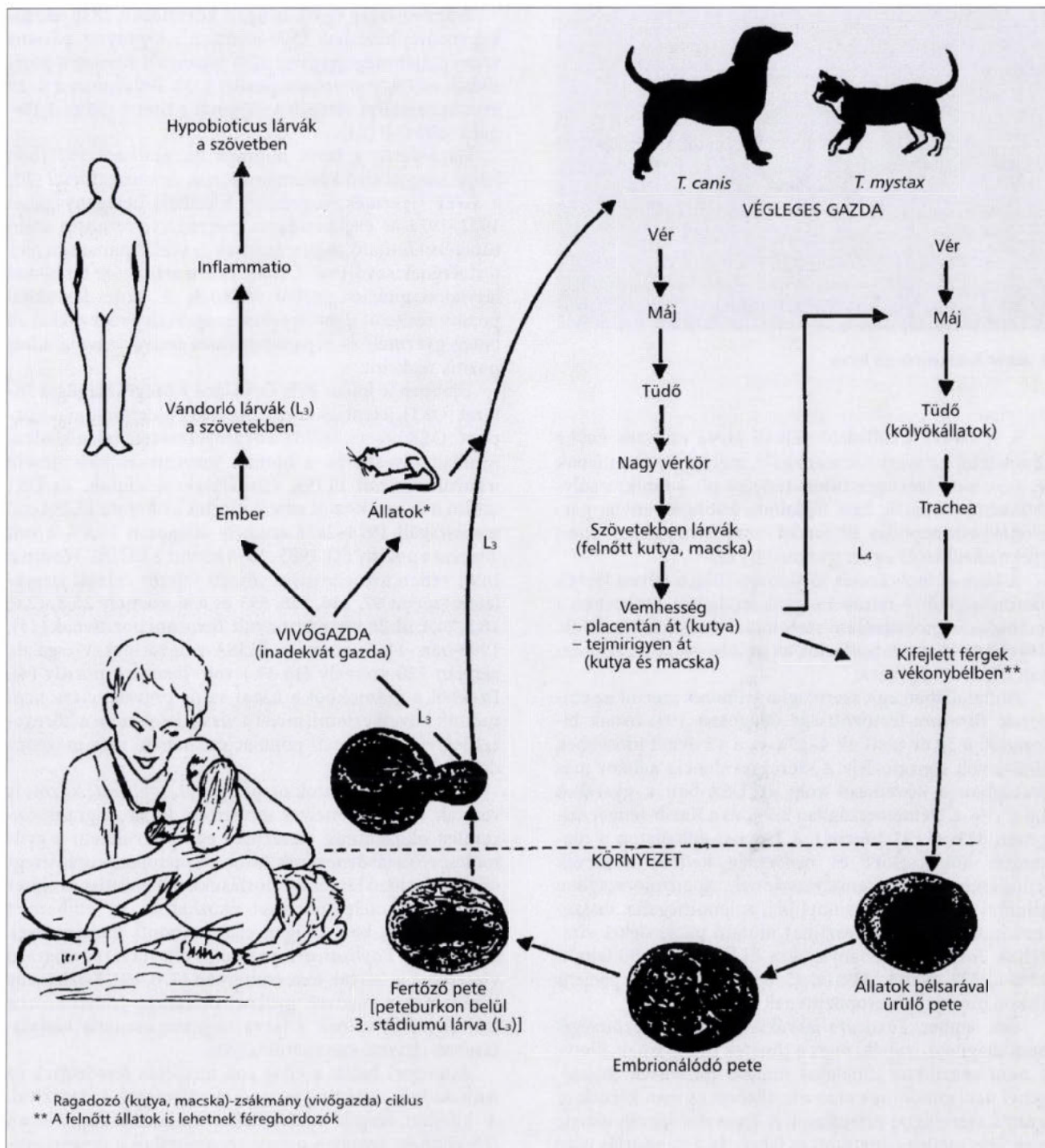
Macskák esetében praenatalis fertőzés nincs, hanem galaktogén úton veszik át a lárvákat az anyjuktól. Nagyon jelentős a rágcslók (mint vivőgazdák) szerepe is a terjesztésben.

Teoretikusan a *T. canis* és a *T. mystax* átvihető úgy is, hogy az ember *Toxocara*-lárvákkal (2. ábra) fertőzött állat (pl.: baromfi, sertés) nem kellően megfőzött vagy félig nyers húsnak elfogyasztásával fertőződik (25). Ennek kicsi a valószínűsége, hiszen pl. Nagy-Britanniában szerológiai vizsgálattal a vágósertéseknek csak 0,06%-át találták fertőzöttnek (14). Azonban egy másik orsóféregfaj, a szarvasmarhában élősködő *Toxocara vitulorum* lárvája nyers borjómáj fogyasztásával átjuthat emberekbe pl. Koreában, ahol ez kedvelt étel. Ezenkívül vannak más orsóféregfajok (1. táblázat) is, melyek szintén fertőzhetik az embert, mint paratenikus gazdát.

A fonálférges okozta zoonosisok közül a mérsékelt égövön és így hazánkban is a *toxocarosis* (régén *toxocarosis*) előfordulásával kell a leggyakrabban számolnunk. A paraziták okozta fertőzések (fertőzöttségek) elnevezésének írása a Parazitológusok Európai (EFP) és Világ Szövetsége (WFP) által 1990-ben elfogadott új, egységesített standard nomenklatúra alapján általában a genus névből képzett ...osis-sal történik (16–18).

Az emberi toxocarosis veszélyének leginkább a kisgyermeknek vannak kitéve. A 1–6 éves korú gyermekek 10–30%-ánál találtak ilyen fertőzést, a nem élelmiszerként szolgáló anyagok időnkénti szájba vétele, pl.: föld-, fű-, homok-, faeces-evés, ill. elfogyasztása (pica) miatt, valamint az állatokkal való foglalkozás utáni kézmosás elmulasztása következtében, ami lehetőséget teremt fertőzőképes *Toxocara*-peték felvételére. Az embrionálódott, fertőzőképes lárvát tartalmazó petével fertőződött emberben a bélsatoronában a petékből kiszabaduló lárvák hepatopulmonalis vándorlásba kezdenek. A tüdőből a nagyvérkör segítségével eljutnak különféle szervekbe. A lárváknak nagy az organotropizmusa az idegszövethez, ezért a lárvák nagy hányada telepszik meg az agyvelőben. Ez cerebrális, fokális tünetek kialakulásához





1. ábra: A *Toxocara canis* és a *Toxocara mystax* fejlődésmenete

vezethet. Másik kedvelt tartózkodási helyük a szem, továbbá eljutnak és megtelepednek a szívben, vesében, izomban. Az érintett szervekben miliaris granulomák jönnek létre, kialakulhat még traumás májgyulladás, tüdőgyulladás és az agyvelőben vérzések is.

A humán toxocarosis klinikailag három formában jelenik meg:

1. A larva migrans ocularis (szem forma) ritkán, elsősorban felnőttekben fordul elő és többségében jól diagnosztizálható, rendszerint egyoldali. Az első ilyen esetet

Wilder írta le 1950-ben (35). Az USA-ban 1994-ben a larva migrans ocularis előfordulását évente 750 esetre becsülték (32). Tünetek lehetnek: uveitis, chorioretinitis, retinaablatio, súlyos esetekben vakság.

2. A larva migrans visceralis tünetegyüttes, melyet Beaver írt le először 1952-ben (3). Tünetek: pica, hepatomegalia, láz, köhögés, hidegrázás, központi idegrendszer bántalmazottsága, perzisztáló eosinophilia. Nemcsak a *T. canis* és *T. mystax*, hanem más fonálféreg-fajok vándorló lárvái is létrehozhatják.





2. ábra: *Toxocara canis* lárvája

3. A szervi lokalizáció nélküli larva migrans enyhe tünetekkel („covert toxocarosis”), melyet újabban írnak le, azaz nem szervspecifikus tünetek pl.: krónikus súlycsökkenés, fejfájás, hasi fájdalom, köhögés, enyhe perzisztáló eosinophilia. Előfordul mind felnőttekben mind gyermekekben és egyre gyakoribb (12).

A humán toxocarosis súlyossága függ a felvett lárvák mennyiségétől, a reinfectio gyakoriságától. Emberben a fertőzés diagnosztizálása szerológiai tesztekkel történik. Régebben lárvaprecipitációt, az utóbbi években elsősorban ELISA-t végeznek.

Hollandiában egy szerológiai felmérés szerint az emberek *Toxocara*-fertőzöttsége átlagosan 19%-osnak bizonyult: a 30 év alattiak 4–15%-a, a 45 évnél idősebbek 30%-a volt szeropozitív. A szeroprevalencia néhány más országban a következő volt: az USA-ban a gyerekek 4,6–7,3%-a, Németországban 2,5%, és a Karib-tenger szigetén 83% (1:32 titerrel). A trópusi éghajlaton a magasabb hőmérséklet és nedvesség kedvez a lárvák fejlődésének és a transzmisszióknak. Spanyolországban klinikai tüneteket (eosinophilia, splenomegalia, visszatérő hasi fájdalom és asztma) mutató pácienseket vizsgáltak *Toxocara*-ellenanyagokra ELISA-val és 30 felnőtt 23%-a, 332 gyerek 33%-a, 45 ismeretlen korú páciens 18%-a bizonyult szeropozitívnek (28).

Sok ember *Toxocara*-lárvákkal való fertőzöttségét nem diagnosztizálják, mert a tünetek hiányoznak, illetve a nem specifikus tüneteket mutató páciensek többségénél nem gondolnak erre a fertőzésre és nem kérnek ez irányú szerológiai vizsgálatot. A *Toxocara*-lárvák okozta migrálás esetleg tünetmentes lehet, de a vándorlás után esetleg nyugvó állapotba kerülő lárvák évekkal később aktiválódhatnak pl.: immunszuppresszió miatt. Ezek a lárvák az újabb vándorlás során eljuthatnak akár a szembe is, azaz előfordulhat, hogy a larva migrans ocularis evekkel a larva migrans visceralis után jelentkeznek.

Az idősebb korosztályban gyakrabban tapasztalható magasabb fertőzöttség valószínűleg a rendszeres reinfectiónak tulajdonítható. A titerek kb. három év alatt fokozatosan csökkennek, de ez valószínűleg azzal az egyensúllyal magyarázható, amely az immunrendszer gyengülő memóriája és a fertőzőképes peték folyamatos felvétele vagy a nyugvó állapotban lévő lárvák reaktiválódása okozta stimuláció között alakul ki (34).

Franciaország egyik nyugati körzetében 1836, előzőleg eosinophiliásnak (500 sejt/mm<sup>3</sup>) bizonyult páciens vérmintáját megvizsgálva 22% bizonyult *Toxocara* pozitívnek és 7% volt erősen pozitív (13). Dublinban a 4–19 éves korosztályt vizsgálva 31%-nál a titer 1:50 és 3,1%-nál 1:800 volt (34).

Hazánkban a larva migrans visceralisról 1977-ben jelent meg az első közlemény. Kávai és munkatársai (20) a SOTE Gyermekgyógyászati Klinikája beteganyagából 1972–1973-as években larva migrans visceralisra utaló tüneteket mutató 26 gyermeknek és ezek 8 panaszmentes testvérének savójával *T. canis* és *Ascaris suum* lárvákkal lárvaprecipitációs próbát végeztek. *A. suum*-lárvákkal pozitív reakciót nem figyeltek meg. *T. canis* lárvákkal 20 beteg gyermek és 5 panaszmentes testvér savója adott pozitív reakciót.

Újabban a Johan Béla Országos Közegészségügyi Intézet (OKI), jelenlegi neve Országos Epidemiológiai Központ (OEK) és az ÁNTSZ Fővárosi Intézetének a kiadványaiban olvashatók a humán toxocarosis kiderítésére irányuló, célzott ELISA vizsgálatokról adatok. Az OKI utolsó 8 évben közölt adatai szerint az évente ELISA-val megvizsgált 1974–2876 személy átlagosan 17,8%-a volt *Toxocara* pozitív (1). 1985–1990 között a KÖJÁL Fővárosi Intézetében toxocarosisra végzett szintén célzott vizsgálatok szerint 97, 230, 458, 595 és 636 személy 25,8, 12,6, 16,2, 24,4, ill. 26,9%-a bizonyult *Toxocara* pozitívnek (15). 1996-ban 1165 személy ELISA-val történt vizsgálata alapján 220 személy (18,8%) volt *Toxocara* pozitív (4). Ezekből a számokból a hazai valós prevalenciára nem tudunk következtetni, mivel a vizsgálatok nem a környezetileg veszélyeztetett populáción, hanem más megfigyelésből történtek.

A vándorló állatok orsóférgesei (1. táblázat) között is vannak olyanok, melyek emberben larva migrans visceralis okozhatnak. Ausztrália egyes területein a gyümölcssevő óriásdenevérek *Toxocara pteropodis* orsóféregfajának fertőző lárvái vándorlásukkal hepatitist és ehhez társuló különféle tüneteket okozhatnak az emberben (29). Az USA-ban az igen elszaporodott mosómedvék orsóférgese, a *Baylisascaris procyonis* okozta larva migrans visceralis is leírták már emberben (2, 6, 19). Közlemény jelent meg a medvék gyakori orsóférgese (*Baylisascaris transfuga*) lárváinak a larva migrans ocularis kialakításában játszott szerepéről is (30).

A tengeri halak a világ sok területén fertőzöttek az Anisakidae családba tartozó orsóféregfajok lárváival. A kifejlett férgek sokféle állat emésztőcsatornájában élnek, azonban orvosi szempontból a tengeri emlősökben élők a jelentősek. A halak, mint vívőgazdák játszanak szerepet ezen férgek fejlődésében és terjesztésében. Az ember a nyers, pácolt, ill. a nem kellően megfőzött fertőzött tengeri halak fogyasztásával fertőződik (5, 31). A fertőzött hal elfogyasztása után 1–5 nap múlva hasi fájdalom, émelygés, néhányszor hányás, hasmenés jelentkezhet, hashártya irritációval, és esetleg subileus is előfordulhat. A féreglárvák behatolnak a gyomor, a vékonybél submucosájába, valamint továbbhaladva a hasüregbe is eljuthatnak. Előfordulhat, hogy a fertőzöttséget az átmenetileg jelentkező enyhébb tünetek után csak jóval később pl. endoszkópos vizsgálat vagy biopszia segítségével diagnosztizálják. A legtöbb esetről



Japánban (elsősorban sushi, sashimi fogyasztása után) és Hollandiában (pácolt hering elfogyasztása után) számoltak be (23). Hazánkban is, ill. külföldi utazások során egyre többen fogyasztanak ilyen ételeket, ezért számolni kell e zoonosis előfordulásával Magyarországon is.

Az ember mint paratenikus gazda a kutya és a macska egyéb fonálféreg-fajaival is fertőződhet, mégpedig aktív módon, úgy, hogy azok lárvái akár a sértetlen bőrön keresztül is bejutva vándorolnak a bőr felületes rétegeiben. Ez a larva vándorlás a larva migrans cutanea (angolul: creeping eruption, larva currens, linear dermatitis), amelyet elsősorban a kutya egyik kampósférgé, az *Ancylostoma caninum* fertőző lárvái okoznak. A „larva migrans” elnevezés már a 19. század óta ismert, amikor Londonban Robert Lee (1874) leírta először az *Ancylostoma* lárvák okozta bőrtüneteket. Azóta a világ számos, elsősorban trópusi, szubtrópusi országában megfigyelték, illetve leírták ezt a kórképet más pl.: *A. braziliense*, *A. ceylanicum*, *Gnathostoma* spp., *Strongyloides* spp. fajokkal kapcsolatban is (9). A laesiók először az epidermisben jelentkeznek. A lárvák behatolása helyén először bőrpír, göböcskék, majd vesiculumok lesznek. Később, néhány órával a penetráció után a larva vándorlását serpentin-szerű vonal jelzi, majd rendkívül intenzív viszketés. Naponta kb. 3 cm-t haladnak a lárvák, melyet az új járatok kialakulása jelez. Néhányszor több laesio is kialakul, ill. esetleg az egész testen diffúzzá válik. Gyakran a pruritus olyan erős lehet, hogy az alvást is megakadályozza. Ezek a tünetek változatos, néha 60%-os eosinophiliával járnak együtt.

A fonálféregnek széles köréből kiemelt és általunk tárgyalt fajok egy része elsősorban a városi körülmények között élő embereket veszélyeztethetik. A kedvtelésből tartott állatok számának hazánkban is bekövetkezett ugrásszerű emelkedésével a tárgyalt zoonosisok veszélyével komolyan számolni kell. Hazánkban az állattartási kultúra igen alacsony színvonalú, ennek javításához szélesebb körű felvilágosító munkára lenne szükség. A veszélyforrások számának csökkentése az állattartók aktív közreműködése nélkül nem valósítható meg. A zoonosisok, így például a toxocarosis elleni küzdelem szervezése elsősorban állatorvosi feladat. A végleges gazdáknak, azaz a kutya és a macska bélcsatornájában élősködő *Toxocara*-féreg elpusztítására jóllehet most már sokféle korszerű anthelmintikum áll rendelkezésre (8), viszont ezek alkalmazása nem mindig megfelelő időpontban, gyakran csak ötletszerűen, vagy inkább bizonyos vakcinázásokkal egyidőben történik. Esetenként függ az állattartók anyagi helyzetétől is. Ennek következtében alig lehet megelőzni azt, hogy az állatok ürülékével együtt nagy számú (több tízezer!) féregpete kerüljön a talajra, homokba (játszótér!), ezáltal az emberre is fertőző ágensként jelentve (22).

A tárgyalt zoonosisok elterjedésének megakadályozása közös orvosi-állatorvosi feladat, s akkor lehet eredményes, ha jól ismerjük ezen fertőzések okozóit, terjedését, tüneteit, gyógyítási, diagnosztizálási és megelőzési lehetőségeit. Ez a dolgozat a felkészítést szolgálja a közös feladat sikeres végzésére.

**IRODALOM:** 1. A „Johan Béla” Országos Közegészségügyi Intézet működése. OKI kiadványai, 1988–1996-ig. – 2. Averbek, G. A., Vanek, J. A., Stromberg, B. E. és mtsai: Differentiation of

*Baylisascaris* species, *Toxocara canis*, and *Toxascaris leonina* infections in dogs. Small Anim. Parasit., 1995, 17, 475–478. – 3. Beaver, P. C., Snyder, C. H., Caereara, G. és mtsai: Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans. Pediatrics, 1952, 9, 7–19. – 4. Budapesti Közegészségügyi ÁNTSZ Fővárosi Intézete kiadványa, 1997, 3, 270. – 5. Carvalho-Varela, M., Cunha-Ferreira, V.: Visceral larva migrans by Anisakis and other ascarids: potential helminthzoonosis by consumption of marine fishes in Portugal. (Larva migrans visceral por Anisakis e outros ascarideos: helminto zoonoses potenciais por consumo de peixes marinhos em Portugal). Rev. Port. Ciênc. Veter., 1984, 79 (472), 299–309. – 6. Deeb, B. J., DiGiacomo, R. F.: Cerebral larva migrans caused by *Baylisascaris* sp. in pet rabbits. J. Amer. Vet. Med. Assoc., 1994, 205, 1744–1747. – 7. Fok É., Takáts Cs., Smidová B. és mtsai: Kutyák és macskák bélféreg-fertőzöttségének elterjedtsége. I. Bélszűrővizsgálat. Magyar Állatorv. Lapja, 1988, 43, 17–25. – 8. Fok É.: Toxocarosis. Magyar Zoonózis Társaság Rudnai-Kemenes Tudományos ülésén elhangzott előadások összefoglalói. Nagyatád, 1997. – 9. Galliard, H.: Larva migrans. In: Soulsby, E. J. L.: Parasitic zoonoses. Clinical and experimental studies., 1974, 295–304. old. – 10. Ghidini Á.: A fővárosi kutyák bélféreg-petéinek kimutatása bélszűrőmintából és a közterületek homokozóiból, különös tekintettel a közegészségügyi jelentőségükre. Posztgraduális szakdolgozat. ELTE Mikrobiológiai Tanszék, Budapest, 1997. – 11. Glickman, L. T., Schantz, P. M.: Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocarosis. Epidemiol. Rev., 1981, 3, 230–250. – 12. Glickman, L. T.: The epidemiology of human toxocarosis. In: Lewis, J. W., Maizels, R. M.: Toxocara and toxocarosis. Clinical, epidemiological and molecular perspectives. British Society for Parasitology and Institute of Biology, 1993. – 13. Gueglio, B., de Gentile, L., Nguyen, J. M. és mtsai: Epidemiologic approach to human toxocarosis in western France. Parasit. Res., 1994, 80, 5531–5536. – 14. Jacobs, D. E.: Public health significance of animal parasites. In: Donaldson, R. J.: Parasites and western man. MTP Press Ltd. London, Lancaster, UK, 1979. Chapter 8, 113–124. old. – 15. Jánosi M.: A kutyák és macskák szerepe a humán parazitózisok előfordulásában. Magyar Állatorv. Lapja, 1992, 47, 542–543. – 16. Kassai, T., Cordero del Campillo, M., Euzeby, J. és mtsai: Standardized Nomenclature of Animal Parasitic Diseases (SNOAPAD). Vet. Parasit., 1988, 29, 299–326. – 17. Kassai T.: A parazitózisok egységes nomenklaturájáról. Magyar Állatorv. Lapja, 1990, 45, 169–173. – 18. Kassai, T., Burt, M. D. B.: A plea for consistency. Parasitol. Today, 1994, 10, 127–128. – 19. Kazakos, K. R.: Raccoon ascarids as a cause of larva migrans. Parasitol. Today, 1986, 2, 253–255. – 20. Kávai A., Romhányi J., Domján O. és mtsai: Larva migrans visceralis közegészségügyi vonatkozásai és parazitológiai diagnosztikája. Orv. Hetil., 1977, 118, 2773–2776. – 21. Kobulej T.: Toxocarosis. Parasit. Hung., 1977, 10, 17–28. – 22. Kobulej T., Fok É.: A kutyák orsóférgességének közegészségügyi jelentősége. Magyar Állatorv. Lapja, 1997, 119, 493–494. – 23. Markell, E. K., Voge, M., John, D. T.: Medical Parasitology, 7<sup>th</sup> edition, W. B. Saunders Company, 1992, 287–289. – 24. Mizgajski, H.: The role of some environmental factors in the contamination of soil with *Toxocara* spp. and other geohelminth eggs. Parasitol. Int., 1997, 46, 67–72. – 25. Nakagura, K., Tachibana, H., Kaneda, V. és mtsai: Toxocarosis possibly caused by ingesting raw chicken. J. Infect. Dis., 1989, 160, 735–736. – 26. Nagy Zs.: A humán *Toxocara* környezetvédelmi és járványtani jelentősége. Szakdolgozat. OTKI Egészségügyi Főiskolai Kar. Budapest, 1981. – 27. O’Lorcain, P.: Prevalence of *Toxocara canis* ova in public playgrounds in the Dublin area of Ireland. J. Helminthol., 1994, 68, 237–241. – 28. Overgaauw, P. A. M.: Aspects of *Toxocara* epidemiology in the Netherlands. PhD Dissertation, Veterinary Faculty of Utrecht University, 1997. – 29. Provic, P.: Observations on the morphology of *Toxocara pteropodis* eggs. J. Helminthol., 1990, 64, 271–277. – 30. Rapini, R., Renzoni, G., Lo Piccolo, S. és mtsai: Ocular larva migrans and histopathological lesions in mice experimentally infected with *Baylisascaris transfuga* embryonated eggs. Vet. Parasit., 1996, 61, 315–320. – 31. Sakai, K., Ohtani, A., Muta, H. és mtsai: Endoscopic ultrasonography findings in acute gastric anisakiasis. Am. J. Gastroenterol., 1992, 87, 1618–1623. – 32. Schantz, P. M.: Public Veterinary Medicine: Public Health. Of worms, dogs, and human hosts: Continuing challenges for veterinarians in prevention of human disease. J.



Am. Vet. Med. Ass., 1994, 204, 1023. – 33. Shoi, U.: Prevalence of *Toxocara* eggs and number of faecal deposits from dogs and cats in sandpits of public parks in Japan. J. Helminthol., 1993, 67, 78–82. – 34. Taylor, M. R. H.: Toxocariasis in Ireland. In: Lewis, J. W., Maizels, R. M.: *Toxocara* and toxocariasis. Clinical, epidemiological and molecular perspectives. British Society for

Parasitology and Institute of Biology, London, UK, 1993. – 35. Wilder, H. C.: Nematode endophthalmitis. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol., 1950, 155, 99–190.

(Fok Éva dr., Budapest, István u. 2. 1078)

### **Rodé Magdolna: Gyermekkori fog- és szájbetegségek**

A gyermekek fogaival foglalkozó primer prevenciós programban szerepet vállalók munkáját segíti a könyv, amely röviden összefoglalja az ajak, az íny, a fogak, a nyelv és a nyálkahártyák betegségeit, a fogfejlődés, fogzás, fogváltás, fogszabályozás, valamint a fogszuvasodás és a fogágybetegségek kérdésköreit.

Ár: 1690,- Ft

### **Taylor–Raffles: Gyermekgyógyászati diagnosztikai atlasz**

A kötet az atlaszok minden erényét felvonultatja: a képekhez fűzött ismertetések rövidek, jól összefoglalják a lényegét. Ilyen igényű, korszerű gyermekgyógyászati atlasz magyar nyelven eddig még nem kerülhetett az olvasók kezébe. A könyvet Chólnoky Péter dr. fordította.

Ár: 4900,- Ft

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9. szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítói helyein (Budapest a Kapás utca 22.-ben és a Kútvölgyi út 4.-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17.-ben.)

### **Springer Orvosi Kiadó**

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(Nytva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



**Springer**

### **Megrendelőlap**

(OH 99/27.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel az alábbi könyveket:

*Rodé Magdolna: Gyermekkori fog- és szájbetegségek* ..... példányban, 1690,- Ft/db áron,

*Taylor–Raffles: Gyermekgyógyászati diagnosztikai atlasz* ..... példányban, 4900,- Ft/db áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a felmerülő postaköltséget rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
aláírás



# Gyakorlati szempontok a gyermekkori asthma bronchiale gyógyszeres kezelésében

Mezei Györgyi dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)

A gyermekkori asthma kezelésében fő célunk, hogy elérjük az összes akut tünet oldódását és ezen túlmenően – ha kell – olyan profilaktikus szert ajánljunk, melynek segítségével az asthma későbbi morbiditását csökkenthetjük. Ilyenfajta kezelés kivédi a fizikai terhelés okozta asthma tüneteit, az infekciókhoz társuló fellángolásokat, és a gyermek számára lehetőséget nyújt a kornak megfelelő normális életvitelhez, majd a későbbi egzisztencia megteremtéséhez. Az asthma kóroktanának új értelmezése szerint a betegség alapját az eozinofil légúti gyulladás képezi. Ennek a gyulladásnak az elnyomása áll a terápiás stratégiai elvek középpontjában. Az inhalált kromonok és egyre inkább az inhalált kortikoszteroidok jelentik a profilaktikus kezelést. A belélegzett kromoglikát hasznos lehet a gyermekkori asthma enyhe, mérsékelt súlyos formáinak tartós megelőzésére, de mérsékelt súlyos, illetve súlyos asztmában a gyulladás elleni kezelés fő formája – ugyanúgy, mint felnőttekben – az inhalált szteroid: előnyei meghaladják az esetlegesen nagyobb adagoknál jelentkező mellékhatásokat. A gyógyszerbevitel fő módszere továbbra is a belélegzéssel történő gyógyszer bejuttatás. A gyermek életkora az egyik fő meghatározója annak, hogy milyen belégző készüléket használjunk.

**Kulcsszavak:** asthma, gyógyszeres kezelés, gyermekkor, belélegzett gyógyszerek

**Current therapeutic strategies in the therapy of childhood asthma.** The primary goals of asthma treatment are to minimize symptoms and preventing exacerbations, and decrease the morbidity of asthma. To improve asthma management international guidelines have been introduced which recommend use prophylactic therapy. Current therapeutic strategies for treating asthma focus on suppressing the inflammatory process by using kromones in mild childhood asthma or inhaled steroids in moderate to severe asthma. The beneficial effects of inhaled corticosteroid outweigh their possible impairing effects on linear body growth. The inhaled route of administration of the drugs is the most appropriate way to treat asthma, it means best clinical effect with the smallest systemic side effect. The age of the child is a major determinant of the inhaled therapy which can be used. Drug delivery in infants and toddlers is the most difficult part of asthma treatment.

**Key words:** asthma, drug treatment, childhood, inhaled therapy

Húsz évvel ezelőtt az asztmás gyermekek többsége csak intermittáló asthma elleni kezelést kapott, akkor amikor a kórkép exacerbációja jelentkezett. A kezelés fejlődése során a folyamatos teofillin,  $\beta_2$ -agonista vagy kromoglikát kezeléssel bővültek a lehetőségek a gyermekek mérsékelt vagy súlyos perzisztáló asztmájában (főleg epidemiológiai tanulmányok használták először ezeket a súlyossági kritériumokat); a nagyon súlyos betegek kaptak naponta vagy alternáló napokon prednizolont vagy inhalált kortikoszteroidot. Az 1990-es évektől az asthma terápia magába foglalja már a gyulladás elleni szerek korai bevezetését, különösen az inhalált szteroidokét. Felnőtt asztmásokon végzett bronchialis biopsia, köpet, bronchoalveolaris lavage azt mutatta, hogy jelentős gyulladás van az asthma kezdeti szakaszában azoknál is, akiknél csak rövid ideje vannak tünetek és azokban is, akiknek csak enyhe a betegségük (18, 19, 32). Ezek támogatni látszanak gyermekben és felnőttekben egyaránt a korai, agresszív, profilaktikus inhalált szteroid bevezetését (36).

A szerkesztőség felkérésére az Orvosi Hetilap 140. évfolyama alkalmából készült tanulmány

## I. Meg tudjuk-e gyógyítani az asztmát gyermekkorban?

Több gyermekgyógyászati tankönyv állítja, hogy a gyermekkori asthma magától meggyógyul, a kamaszkorban spontán javul. Amíg az iskoláskori enyhe asthma többségében magától elmúlhat, az állandó vagy krónikus asztmában szenvedő betegek esetén ritkán észlelnek tartós remissziót. A prognózis kedvezőtlenebb a korai gyermekkorban induló asztmában, a betegség első évében gyakori vagy prolongált rohamokat produkáló betegekben, különösen ha atópiás ekcémájuk is van. Jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy a kezelés meg tudja gyógyítani az asztmát. Egyértelmű, hogy az inhalált szteroidok folyamatos adásával –  $\beta_2$ -agonistákhoz képest – légzésfunkció javulást és bronchus hiperreaktivitás mérséklődést érhetünk el (1), de nem igazolt, hogy az inhalációs szteroidok gyermekkori bevezetése bármilyen változást idézne elő a felnőttkori légzésfunkciókban (47).

A csecsemők 30%-ának van visszatérő sípoló légzése, ebből 20%-nak epizodikus a sípolása és nincs a köztes



időben tünetük. A krónikusan vagy epizodikusan sípoló csecsemő 10%-ot tesz ki, nekik a köztes időben is van tünetük (38). A sípolva légző csecsemők 45–85%-ában nem alakul ki később asztma az életük folyamán. Az emelkedett össz IgE-szint, különösen a háziorvatiával szembeni pozitív bőrpróba a csecsemőkori sípoló légzés gyermekkori folytatódására utal. Súlyos kórkép előrejelzője az előzetesen meglévő ekcéma, és az elsőfokú rokon atópiás asztmája és/vagy ekémája is (47).

## II. Az asztma krónikus kezelését befolyásoló tényezők

### 1. Az asztma krónikus kezelésének irányelvei

Az eddigi tudás és a gyakorlat közötti szakadék áthidalása céljából a National Heart, Lung, and Blood Institute Nemzeti Asztma Képzési és Prevenációs Programja 1989-ben szakértői bizottságot hozott létre, hogy fektesse le az asztma kórisméjének alapelveit és kezelésének irányvonalait. Ezek: 1. Az asztma súlyosságának és a kezelés lefolyásának követése a légzésfunkció objektív mérésével; 2. az asztmás tüneteket, exacerbációkat kiváltó tényezők elkerülésére, eliminációjára vonatkozó környezeti rendszabályok; 3. az asztma hosszú távú, a légúti gyulladás kivédését, ill. megszüntetését és az akut exacerbáció ellátását szolgáló gyógyszeres kezelés átfogó ismertetése; 4. az orvos, a beteg és családjának partneri viszonyát erősítő felvilágosítás, kapcsolattartás. Az 1. táblázat az asztma krónikus kezelésének fő céljait tartalmazza. Számos nemzeti és nemzetközi bizottság adott ki útmutatókat azóta az asztma kezeléséről (9, 11, 18–20, 27, 40, 41). Kiindulópontokat jelentettek az alacsony nemzeti jövedelmű országok kezelési elveire nézve is (29). A gyermekkori asztma sajátosságaival egy e célból összehívott nemzetközi bizottság foglalkozott két dokumentumban (3, 47). Hazánkban az első gyermekkori ajánlás széleskörű felmérés alapján született meg (11). A nagyobb gyermekek gyógyszeres kezelése megegyezik ugyan a felnőttekével (40, 41), de nagyobb hangsúlyt kell helyezni a gyógyszerbejuttatás módzataira (47).

#### 1. táblázat: Az asztmakezelés céljai

1. Az akut tünetek gyors oldása
2. Az anamnézis és az allergiatesztek által jelzett környezetrendezési intézkedések megtétele
3. Az asztma morbiditásától függő optimális profilaktikus szerek használata, a potenciális mellékhatások figyelembevételével (minimális vagy mellékhatás- adverz reakció nélküli terápia biztosítása)
4. Az életminőség optimalizálása úgy, hogy ne zavarja a betegség az alvást és kivédjük a terhelés indukálta asztmát. Az asztmagondozás feleljen meg a beteg és családja elvárásainak és vegye figyelembe a növekvő gyermeki szervezet igényeit
5. A gyógyszernek és a beteg korának megfelelő belégző eszközök használata

### A pontos diagnózis felállításának nehézségei

Nincs egyszerű, egyetlen teszt a diagnózis felállítására. A legutóbbi nemzetközi gyermekgyógyász konszenzus (47) meghatározása szerint csecsemő- és kisgyermekkorban asztmának tekintjük a visszatérő sípoló, ziháló légzést és/vagy állandó köhögést,

olyan állapotokban, amelyekben az asztma valószínű és más ritkább kórok kizárható (3, 47). Ez a meghatározás kb. a hatodik életévig, a korrekt légzésfunkciós kooperáció eléréséig fogadható el. Azonos tünetekkel más betegségek is jelentkezhetnek, különösen fiatal csecsemőkorban, azaz nem minden „sípolás” asztma. Mivel kizárjuk az olyan állapotokat, mint a koraszülöttek krónikus tüdőbetegsége, bronchopulmonalis dysplasia vagy pulmonalis interstitialis emphysema, a cystás fibrózis, a visszatérő aspiráció vagy a ritkábban differenciáldiagnosztikai problémát jelentő ki- és belégzési hangjelenségekkel járó felsőlégúti betegségek közül a rhinitiseket (allergiás, nem allergiás), choanal atresiát, adenoiditist, változó köhögéssel járó megbetegedéseket, a kongenitális strukturalis anomáliák közül azokat, melyek turbulens légáramlást okoznak a nagy légutakban, mint a laryngealis hártya, laryngomalacia, tracheomalacia, tracheoesophagealis fistula, tracheostenosis, bronchusstenosis, vascular ring, térfoglaló folyamatok (nyirokcsomók, tumorok), melyek asztmával összetéveszthető hangjelenséggel járhatnak, még mindig marad az infekciók vagy idegen anyagok kiváltotta légúti obstrukció tüneteit mutathatja. Az egyik legnehezebben elkülöníthető entitás a kis csecsemők vírusos bronchiolitise. A respiratory syncytial vírus csecsemőkben izolált epizodikus sípoló légzést okozhat. A gastrooesophagealis reflux, az idegrendszerileg sérült gyermekek nyelési zavara, krónikus aspirációja asztmát utánozhat. Ritkább kórképek mint az alfa<sub>1</sub>-antitripsin-hiány, bronchiectasia, gombák vagy szálak okozta hypersensitiv pneumonitisek, pulmonalis haemosiderosis, Chlamydia fertőzés, pulmonalis oedema, mitralis billentyű prolapsus alkalmilag diagnosztikai problémát jelenthet.

A növekvő életkorral az asztma diagnózisa fokozatosan határozottabbá, pontosabbá válik. A felnőttkori asztma meghatározása 6 éves kor feletti gyermekekre is vonatkozik, azaz: az asztma a légutak krónikus gyulladásának speciális fajtája, mely túlérzékeny teszi a légutakat úgy, hogy azok a hörgőgörcsöt okozó tényezők széles skálájára túlzott mértékben szűkülnek. A légutak szűkülete általában reverzibilis, de néhány betegnél irreverzibilis is lehet. A krónikus gyulladásban sok sejt – különösen a hízósejtek, eozinofilk, T-lymphocyták, epithelialis sejtek – és mediátorok komplex interakciója játszik szerepet. A bazalmembrán alatti fibrózis megjelenhet néhány betegben és ezek a változások felelhetnek a tüdőfunkciókban bekövetkező, állandósult rendellenességekért (19). Visszatérő epizodikus sípolás, légszomj, mellkasi szorító érzés, különösen éjjel és hajnalban megjelenő köhögés jellemzi az asztma tünetegyüttesét (5, 18).

A csecsemőkori sípoló légzést előszeretettel tartják asztmának az Egyesült Királyságban, bár egyre világosabb, hogy a legtöbb sípoló csecsemőnél a korai gyermekkori elmúlik a sípoló légzésre való hajlam, s nem válnak asztmássá (38). A „wheezy bronchitis” kifejezéssel a vírusinfekció idején sípoló csecsemőkori szindrómát illetik, egyre inkább felcseréli ezt a „sípolással társuló vírusos-epizód” kifejezés. Az USA-ban az akut bronchiolitist kifejezést használják ennek a csoportnak a leírására. Az Egyesült Királyságban és Ausztráliában akut bronchiolitist kifejezést azokra az esetekre tartják fenn, ahol a respiratory syncytial vírusfertőzés során jellegzetes hallgatósági elterés, a krepitáció jelenik meg, s kevesebb a sípolás-bűgás.

A sípolás nélkül „köhögő gyermekek” diagnózisa szintén nehéz, mert többjük tartható „köhögés variáns asztmának”, különösen, ha éjjel köhögnek, de széles körű vizsgálatok szerint a visszatérően köhögő gyermekek közül csak kevesen bizonyulnak atópiás asztmának (34).



Az asztma diagnózisának megállapítása után a krónikus kezelés beállítása szempontjából legalapvetőbb a betegség súlyosságának korrekt besorolása.

#### Az asztma súlyosság szerinti besorolása

Korábban az asztma enyhe, mérsékelt, súlyos formáit különítették el. Jelenleg előtérbe került az a vélemény, hogy enyhe intermittáló, enyhe perzisztáló, mérsékelt perzisztáló és súlyos perzisztáló formába sorolják a betegséget (19). A gyermekgyógyászok javaslata még egyszerűbbé teszi a besorolást, csak három csoportba osztja a gyermekkori asztmásokat (47) a 2. táblázatban felsorolt kérdések alapján.

**2. táblázat:** Kulcskérdések a gyermekkori asztma súlyosságának klinikai felméréshez

1.  $\beta_2$ -agonista kezelést igénylő alvászavar, kezelést igénylő mellkasi szorítás, reggeli köhögés megléte
2. Vírusfertőzések idején kitörő köhögés, sípolás
3. Az akut epizódok száma
4. A rövid hatású  $\beta_2$ -agonista használat rendszeres vagy intermittáló; milyen gyakran kell a belégző spray-t újra felírni

A „nem gyakori, epizodikus asztma” adja az asztmás gyermek populáció 75%-át, az epizódok száma 4–6 hét alatt egynél kevesebb, legfeljebb csak enyhe sípolás jelentkezik nehéz fizikai terhelés után, nincsenek az intervallumokban tünetek, és normális a légzésfunkció a tünetek között, a profilaktikus kezelés ezeknél a betegeknél általában nem szükséges.

A „gyakori epizodikus asztma” a gyermekkori asztma 20%-át képezi és valamivel gyakoribb rohamok, sípolás és mérsékelt,  $\beta_2$ -agonistával kivédhető terhelési panaszok jellemzik, heti egynél kevesebb a panaszok száma, normális vagy közel normális légzésfunkciók mérhetők az epizódok között. Általában szükséges a profilaktikus kezelés.

A „perzisztáló asztma” az asztmás gyermekek mintegy 5%-át érinti, gyakori akut epizódok jellemzik, kis terhelésre is sípolnak, és heti háromnál többször igényelnek  $\beta_2$ -agonista hörgőtágító gyógyszert éjjeli felébredés vagy hajnali mellkasi szorítás miatt. Az epizódok között szinte mindig kimutatható a légutak beszűkülése, a profilaktikus kezelés kötelező. A perzisztáló asztma leghatásosabban a naponta alkalmazott gyulladás elleni kezeléssel tartható egyensúlyban (14, 47). A súlyosságot még a gyógyszeres kezelés megkezdése előtti állapotra vonatkozóan kell értékelni.

## 2. Kezelési lehetőségek

### A gyermekkori asthma bronchiale gyógyszerei, kezelési elvek

Az asztmában alkalmazott gyógyszereket gyakorlati szempontból két fő csoportba osztják (3. táblázat). A gyorsan ható, rövid hatású, hörgőtágító (rescue) szerek és a hosszan alkalmazott, ún. „asztmát kontrolláló” szerek csoportjából (fenntartó, profilaktikus, preventív kezelés), a lépcsőzetesség elve alapján állítják össze – helyesen felmért súlyosság alapján történő besorolás után – a 4. és 5. táblázat alapján az asztmás beteg gyógyszeres kezelési lépcsőit. A lépcsőzetes megközelítés azt jelenti, hogy az asztma súlyosságával párhuzamosan növelni kell a gyógyszerek mennyiségét, gyakoriságát és dózisát, mindaddig, míg a beteg kórképe remisszióba nem kerül. Az egyik javaslat a kezdeti

**3. táblázat:** Gyógyszeres kezelési lehetőségek asztmában

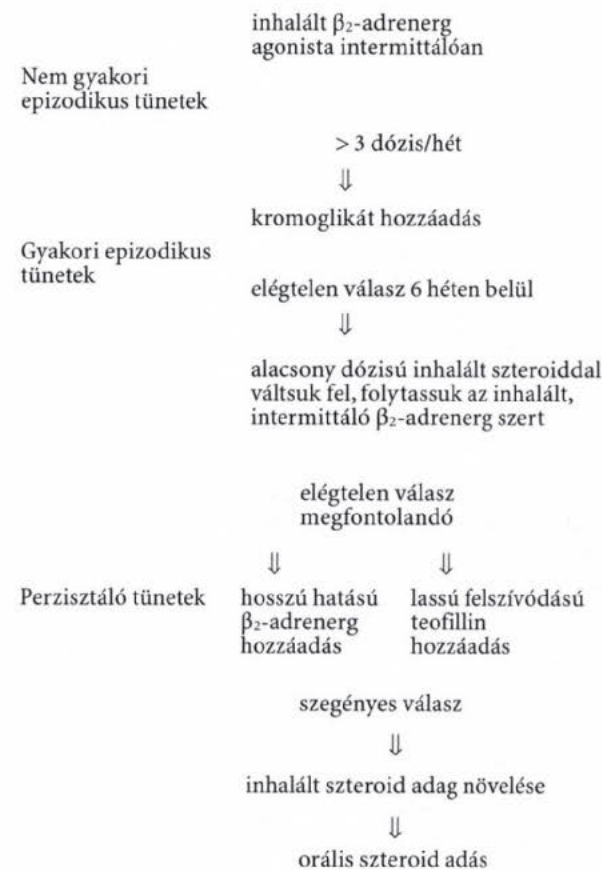
#### Hörgőtágító, tüneti szerek

- rövid hatású  $\beta_2$ -agonisták
- kolinerg
- xanthinok

#### Tartós kontrollra használt szerek

- kortikoszteroidok
- kromolyn és nedocromil
- hosszú hatású  $\beta_2$ -agonisták
- hosszú hatású teofillin
- leukotriénreceptor-antagonista
- leukotriénszintézis-gátló

**4. táblázat:** Gyermekkori asztma kezelési sémája pénzügyi megkorlátozások nélküli régiókra vonatkozóan. Alternatív stratégiák primer profilaxisként teofillint használnak az alacsony jövedelmű országokban (47)



nagy dózisú kezelést részesíti előnyben, és remisszió után lépcsőzetesen építi le a gyógyszereket, a másik lehetőség, hogy fokozatosan növelik a megfelelő egyensúlyig a preventív szereket. Mindkét lehetőség mellett szólnak érvek. Úgy tűnik, hogy a lépcsőzetes kezelés bevezetésében inkább a kezdeti magasabb dózissal indított csoportja kerül többségbe (19).

#### Inhalált szteroidok

Az asztma természetét mai ismereteink szerint a légutakban zajló gyulladás határozza meg, és ez eredményezi a tünetek sorát (3, 5, 9). A légúti hiperreaktivitást nem tekintik önmagában alapvető fontosságúnak, ebből



**5. táblázat:** A felnőttkori és 5 év feletti asztmások kezelésének lépcsőzetes felépülése a Pulmonológiai Szakmai Kollégium javaslata alapján (41)

Folyamatos preventív kezelés		Tüneti kezelés
1. Lépcső enyhe intermittáló	– nem szükséges	– rövid hatású inhalált $\beta_2$ -agonista szükség esetén – heti 2 vagy több epizód preventív kezelés bevezetését indokolja – fizikai terhelés és allergén expozíció előtt inhalált $\beta_2$ -agonista
2. Lépcső enyhe perzisztáló	napi gyógyszerelés: – Gyulladáscsökkentő: vagy inhalációs szteroid 200–250 $\mu$ g, vagy kromolyn vagy nedocromil – Ha szükséges a szteroid adag emelhető 500–800 $\mu$ g-ig vagy hosszú hatású hörgőtágító (különösen éjszai tünet esetén): hosszú hatású inhalált $\beta_2$ -agonista vagy retard teofillin vagy hosszú hatású p. o. $\beta_2$ -agonista – Leukotrién-antagonista mérlegelhető (terápiában betöltött szerepük további vizsgálatokat igényel)	– rövid hatású inhalált $\beta_2$ -agonista szükség esetén (nem többször, mint napi 3–4×)
3. Lépcső középsúlyos perzisztáló	napi gyógyszerelés: – Gyulladáscsökkentő: inhalációs szteroid 800–1600 $\mu$ g és – hosszú hatású inhalált $\beta_2$ -agonista (különösen éjszai tünet esetén), vagy retard teofillin vagy hosszú p. o. $\beta_2$ -agonista	– rövid hatású inhalált $\beta_2$ -agonista szükség esetén (nem többször, mint napi 3–4×)
4. Lépcső súlyos perzisztáló	napi gyógyszerelés: – Gyulladáscsökkentő: inhalációs szteroid 800–2000 $\mu$ g és – nyújtott hatású inhalált $\beta_2$ -agonista, retard teofillin vagy hosszú hatású p. o. $\beta_2$ -agonista, és p. o. szteroid szükség szerint, lehetőleg kúraszerűen	– rövid hatású inhalált $\beta_2$ -agonista szükség szerint – növekvő $\beta_2$ -agonista igény azt jelzi, hogy a preventív napi gyógyszerelésben változtatni kell

A 2. lépcsőben, az enyhe-perzisztáló betegségnél gyermekeknél először általában kromolinnal vagy nedocromillal próbálkoznak (4. táblázat)

következően a hörgőgörcs oldásáról a gyulladás elleni kezelésre tolódtott a hangsúly, s ezt minden olyan asztmásnak ajánlják, akinek nem az enyhébb formába tartozik a betegsége (5). Az a felismerés, hogy a hörgőgörcs másodlagos, bár nagyon fontos jelenség, a hörgőtágító kezelésnek szupportív szerepet rendelt az asztma kezelésében (9). Ezt még az a megfontolás is elősegítette, hogy feltételezték a rendszeresen adott bronchodilatatórok károsító hatását (10). Ehhez járul még az is, hogy a standard dózisban inhalált szteroidok csak igen ritkán okoznak klinikai jelentőségű adverbz hatást. Az ajánlások gyermekeknél és felnőttél egyaránt hangsúlyozzák azt, hogy az inhalált kortikoszteroidok előnyei mérsékelt vagy súlyos asztmában messze meghaladják potenciális károsító hatásukat (9).

A javuló asztma kontroll, melyet a gyulladás elleni gyógyszerek tüdőbe juttatásával lehet elérni a kórházi felvételek számát is csökkenti (1), továbbá csökken a morbiditás, s ebből is számos előnye származik a betegnek és családjának (1). Az optimális fenntartó kezeléssel a nagyon magas kórházi költségek csökkennek (7). Felnőtteken végzett vizsgálat szerint a hatásos gyulladás elleni kezelés bevezetésével a betegség súlyosságát és a tüdőfunkciót kedvezően lehetett befolyásolni (46). Azt a nézetet, hogy az inhalált szteroid enyhe-mérsékelt asztmában a következményes krónikus légúti obstrukciót kivédheti, egy 216 asztmás gyermeket (6–13 évesek) magába foglaló vizsgálat (1) is támogatja, bár hangsúlyozni kell, hogy ez egy nem kontrollált vizsgálat volt. Az inhalált szteroidok szerepe a gyermekkori asztma hosszú távú prognózisát illetően még tisztázásra szorul.

Az inhalált szteroidok adverbz hatásai intenzív érdeklődés középpontjában állnak, ennek egyik területe a rövid- és hosszú távú hosszúnövekedés (39, 43), a másik a csontmetabolizmus és csontnővekedési hatások (37, 39, 43), a harmadik a hypothalamus-adrenocorticalis tengely kérdései (37, 39, 43). Ezen összefoglalók fő konklúziója, hogy az inhalált szteroidok előnyei meghaladják a lehetséges adverbz hatásait és a hangsúlyt az asztma megfelelő kezelésére kell helyezni (9). A rosszul kontrollált asztma önmagában is gátolja a hosszúnövekedést. Fontos hangsúlyozni, hogy a gyermek tüneteit még éppen kontrolláló legkisebb fenntartó adag alkalmazása kívánatos. Gyermekekben az inhalált kortikoszteroidok a legtöbb esetben relatíve alacsony dózisban (200 mikrogrammos napi beclomethason, budesonid, flixotid) hatásosak, ezen adagoknál hosszú távú mellékhatást nem írtak le. 400 mikrogramm vagy a feletti dózissal lehetséges nagyon kis szisztémás szteroidhatás, de csak 800 mikrogrammos napi adag felett mutatható ki növekedésre, hypothalamus-adrenalis tengelyre vagy csontdenzitásra való, klinikai jelentőség nélküli hatás (2, 15, 21, 28, 36), mely mindig kisebb, mint a szisztémásan alkalmazott szteroidoké. Több kutató az alacsony dózissal inhalált szteroidot gondolja első választandó szernek, különösen azon családokban, ahol a napi 3×–4×-i gyógyszerbeadás nem oldható meg és azoknál, akiknek súlyosabb a betegsége. Bizonyos körülmények között, különösen ha a gyermeknek súlyos betegsége van megfelelőbb maga-



sabb dózisú inhalált szteroiddal kezdeni, s ezt kiegészíteni rövid 3–5 napig tartó orális kortikoszteroid kezeléssel, hogy elérjük a maximális tüdőfunkciót, ezt követi aztán egy fokozatos inhalált szteroid csökkentés (4, 6, 8, 16). A cél az a legkisebb inhalált szteroid adag, mellyel jól egyensúlyban tartható a beteg (7, 22, 47). A különböző inhalációs szteroidoknak (beclomethason, budesonid, flixotid) klinikailag összehasonlítható adagjait az utóbbi időben ismertük meg (32). Általában véve ajánlatos egy profilaktikus szert használni.

#### *Inhalált-adrenerg agonisták*

A rövid hatású  $\beta$ -adrenerg szereket elsősorban a tünetek gyors kezelésére használjuk. A betegnek szükség szerint azt a minimális dózist kell alkalmaznia, amivel a tünetei megszüntethetők (9). Fő hatásuk a hörgtágítás, a simaizmok direkt relaxációja, de lehetséges, hogy a mucociliaris clearance-t is befolyásolják, csökkentik a vascularis permeabilitást, gátolják a hisztamin felszabadulását a hízósejtekből és hatást gyakorolnak a cholinerg neurotransmisszióra (5).

A akut asztma elsődleges gyógyszerei a  $\beta$ -agonisták. A sípoló légzéssel járó roham és az iskolás gyermekek terhelés kiváltotta fulladásának kivédésére egyértelműen kedvező hatásúak a gyors hatású  $\beta$ -adrenerg szereket. A nem gyakori epizodikus asztmát elegendő intermittáló rövid hatású inhalált  $\beta_2$ -agonistával kezelni. A *hosszú hatású  $\beta$ -agonistákat* (salmeterol és formoterol) a brit ajánlás (9) a 3. lépcsőben javasolja, azaz az alacsony dózisú szteroidokkal kombinálva (44, 49, 50), ezeket a szereket a legalacsonyabb hatásos dózisban, napi kétszer kell alkalmazni, nem ajánlják az akut tünetek vagy exacerbációk kezelésére (19). Hatásosak lehetnek az éjszakai, és a fizikai terhelés kiváltotta asztmában (49). Több olyan gyermek van, akinél a terhelésre jelentkező fulladás az egyedüli asztmás tünet, ellene leghatásosabb a terhelés előtt alkalmazott rövid vagy hosszú hatású  $\beta_2$ -mimetikum, alternatíva a kromoglikát, nedocromil. A sportot, fizikai teherelést nem kell elkerülnie a fizikai terhelés kiváltotta hörgögörccsöt mutató gyermekeknek. Frásos anyag elősegítheti a tornatanár tájékoztatását, a bemelegítés, a rendszeres testedzés jelentőségét hangsúlyozva (35).

A szájon át adható  $\beta$ -agonistákat fiatal gyermekeknél széles körben használják, de mint minden életkorban a szisztémás adverb hatásos orális alkalmazásnál sokkal nagyobbak, mint az aerosolból beszívott gyógyszereknek (38).

#### *Teofilin*

A teofilinnek gyulladás elleni és hörgtágító hatása is van (12), relatív alacsony terápiás indexe van enterális vagy parenterális adva is. Azon kisszámú betegnél, aki nem tud gyógyszerrel inhalálni vagy nem jut inhalációs készülékhez, az orális teofilin bevezetés előnyös lehet primer profilaktikus lépésként, de kombinációban az éjszakai asztmás panaszokon is enyhíthet (38, 45) azoknál, akiknél az inhalált szteroid nem kellően hatásos. A monitorizálás és a súlyos adverb reakciók lehetősége miatt jelentősen csökkent használatuk a legtöbb országban (45). A legújabb vizsgálatok azt mutatják, hogy a hagyományos hörgtágító hatás eléréséhez szükséges plazma szintek alatt is van kedvező pl. immunmoduláló hatása. Lehetséges, hogy a monitorizálásra nem lesz szükség, ha kisebb, gyulladás elleni dózist alkalmaznak (38). A teofilin eliminációját számos kóros állapot csökkenti pl. szívéletelenség, májbetegség, hypothy-

reosis, anyagcsere-károsodás. Csökken az eliminációja a tartós lázzal járó vírusfertőzésben, az erythromycin, cimetidin, ciprofloxacín szedés közben (12).

#### *Kromoglikát és nedocromil*

A kromoglikátot és nedocromilt széles körben tartják első vonalbeli gyulladás elleni szernek a gyermekkori asztma kezelésében. Ez nagyrészt a biztonságos adagolhatóságából ered. Kétségtelen a hatása a gyermekek egy csoportjánál (21), de sokuknál hatástalan és nem világos, hogy ez a nem megfelelő compliance-nak vagy a gyulladás elleni hatás relatív hiányának tudható-e be. Lehetséges, hogy ezen szereket kevésbé hatásosak az irreverzibilis tüdőkárosodás kivédésében, mint a szteroidok (1), ezt azonban további vizsgálatokkal meg kell még erősíteni. A 4. táblázat tartalmazza a gyermekkori asztma hosszú távú kezelésének egyszerű sémáját.

Ha a  $\beta$ -agonistát következetesen heti 3-nál több alkalommal használják (kivéve a terhelés előtti előkezelést) vagy az exacerbációk 4–6 hétnél gyakrabban jelentkeznek, a tartós profilaxis indikációja fennáll. A gyermekgyógyászok között nincs egyetértés abban, hogy az első profilaktikus szer hat hétig, önálló lépcsőként a kromoglikát legyen (minimum 10 mg, napi 3–4 alkalommal) az alacsony dózisú kortikoszteroid előtt, s csak ennek sikertelensége esetén fontolnák meg a következő lépcső szerinti profilaxist (21, 47) vagy alternatív lehetőségként azonos lépcsőben adják meg a kromoglikátot és szteroidot (19, 36). Hangsúlyozzák, hogy a kromoglikát a legbiztonságosabb vegyület az asztma tartós kezelésében, az alkalmi köhögést kiváltó hatásán kívül semmi komolyabb mellékhatását nem írták le (47). A nedocromil enyhe és mérsékelt asztmában ajánlott, de még nem igazolták azt, hogy a kromoglikáthoz képest előnye lenne, kivéve, ha bebizonyosodik, hogy napi kétszeri adással a kromoglikát nap 4×-i adásához hasonló eredmény érhető el vele (47). Ha a kromoglikát nem elegendő és heti 3-nál többször kell  $\beta$ -agonistát alkalmazni, mindenki egyetért abban, hogy inhalált kortikoszteroidra kell váltani (21, 47).

#### *Más gyógyszerek*

Gyermekeknél a bázikus algoritmuson kívüli más gyógyszerek, csak mint második vonalbeli szerek jönnek szóba a konszenzus szerint (47), s ezeket csak speciális körülmények között ajánlják.

A ketotifennek a nem gyakori epizodikus asztmában, különösen csecsemőknél lehet helye. A cetirizinnek is lehet haszna, főleg csecsemőkorban. A leukotrién modifikálókat, leukotrién-antagonistákat már használják a klinikai gyakorlatban gyulladás-csökkentőként. A kromoglikát, nedocromil vagy alacsony dózisú inhalált szteroid alternatívái lehetnek 6–12 év felett enyhe perzisztáló asztmában. Gyermekeknél napi 1×-i montelukast orális alkalmazásával a fizikai terhelés kiváltotta hörgögörccs kivédhető (24), a reggeli FEV<sub>1</sub>-érték javulása is kimutatható volt (25). Azon betegeknek, akik az inhalációs eszközök használatát nem tudják elsajátítani, előnyös lehet szájon keresztül bevételük miatt (13). További vizsgálatok szükségesek az asztma terápiában való szerepük tisztázására és a többi szerrel való összehasonlítás is várat magára. Az anticholinerg szer additív hatása lehet a súlyos exacerbációkban a  $\beta$ -agonisták mellett, s azoknál is akik nem tolerálják az inhalált  $\beta$ -agonistákat (31, 42). Az 5. táblázat tartalmazza a szakértő bizottság legutóbbi (19) kiadványát figyelembe vevő magyar Pulmonológiai Szakmai Kollégium ajánlását (40, 41) az asztma lépcsőzetes kezeléséről, beleillesztve a hazánkban újak számító nedocromilt és a leukotrién-antagonistákat.



## Allergén elimináció

A gyermekkorú asztmások 75–90%-a 4–5 éves kor felett allergiás jeleket mutat. Vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy az allergén kerülési intézkedések sora az allergén expozíció csökkentésével jár, s következményesen csökken a hörgők túlérzékenysége, az asztmás tünetek száma, és az antiasztmatikus gyógyszerigény is. Úgy tűnik, hogy kortól függetlenül minden sípoló gyermeknek környezetrendezési tanácsokat kell kapnia, a családok ne tartsanak lakásban hobbiállatot, különösen ne kutyát, macskát. Teljesen ki kell iktatni az asztmás gyermek környezetéből a dohányfüstöt (9).

## Immunoterápia

Allergiás eredetű asztmában 5 éves kor felett klinikai előnnyel járhat az immunterápia gyermekkorban. Akkor a leghatásosabb, ha egyetlen allergénnel végzik, s pollen-allergén okozta rhinokonjunktivitis kapcsán az adott pollen szezonjához kötött enyhe vagy közepes súlyos asztmás tünetei vannak a gyermeknek, s az év egyéb szakaszában kevés tünete van csak. Akkor fontolható meg az immunterápia, ha gyógyszeres kezeléssel viszonylag stabil állapot érhető el, nincs tartósan súlyos obstruktív légzőszavar (47).

## Ellenőrzés

Kulcskérdések rutinszerű feltevése elengedhetetlen a klinikai állapot felmérésére (47). Ezeket a kérdéseket minimum évente kétszer az orvosi konzultáció kapcsán célszerű érinteni és félévente *spirometriás* mérés is ajánlott. Ha a spirometria normális, heti háromnál kevesebb a  $\beta_2$ -mimetikum igény, nincs alvászavar vagy terhelési korlátozottság, nem szükséges a rendszeres csúcsáramlás mérés. Úgy tűnik fontosabb annak az ellenőrzésnek, hogy a beteg *megtartja-e az utasításokat*, mint a csúcsáramlás mérés. Az írásbeli kezelési terv nyújtásával a séma otthoni betartását, s az ellenőrzést is elősegíthetjük. A mellékhatások ellenőrzése céljából a gyermekek növekedését meg kell figyeljük. Tudnunk kell, hogy nemcsak inhalálják hanem intranasalisán vagy a bőrükre is alkalmazhatják az allergiás betegek a szteroidokat, ezért a 24 órás *vizelet kortizol* mérés és hosszú távon a csontdenzitás ellenőrzése szükséges lehet náluk. Közepes vagy magas dózisu teofillin használatnál a szérumszint-ellenőrzés kötelező (47).

A csúcsáramlás használatának túlhangsúlyozásával, a gyermekek esetén az együttműködést rontó utasítások születtek.

Nagyon nehéz pl. megtanítani a gyermeket arra, hogy jól használja az inhalációs eszközt és ne keverje össze a csúcsáramlás mérővel, azaz az előbbi szívja, a másikat viszont fújnia kell (26).

A napi kétszeri csúcsáramlás mérés helyett a *reggeli csúcsáramlás* mérést tartják ma hasznosnak az asztma súlyosságának monitorizálására, de diszkrimináció nélküli csúcsáramlás mérés az asztmások 75%-át kitevő, nem gyakori epizodikus asztma jeleit mutató csoportban nem jár semmiféle előnnyel. A légzésfunkciós mérések fontosak az akut asztmából való felépülés regisztrálására és segítik a súlyosabb asztmások optimális kezelését (47).

## 3. Inhalációs kezelés

Sok vizsgálat kimutatta az inhalációs kezelés előnyeit az orálissal szemben (33). A hatás fellépése sokkal gyorsabb és a maximális terápiás hatás sokkal kevesebb szisztémás hatással érhető el. Alig van kétség afelől, hogy a

szteroidok szisztémás hatása nagyban csökken, ha inkább inhalációval adjuk, mintha szájon át adagolnánk őket. Bizonyos szerek, pl. kromoglikát hatástalanok szájon át adagolva. Az inhalációs kezelés relatív jó tolerálhatósága miatt az ismeretek ezen a téren nagyrészt empirikusak asztmában. Száznál több hordozható belégzőkészülék kombináció van forgalomban a piacon, a chlorofluorocarbon (CFC)-mentes kézi inhalátorok jelentek meg a piacon, ezek bioekvivalenciájával kapcsolatos óriási mennyiségű információ feldolgozása folyik, vita tárgyát képezi, hogy a CFC-mentes készülékről a hydrofluoroalkánra (HFA) váltás során azonos dózist kell-e használni.

A hordozható inhalációs eszközök kétséget kizáróan javították az asztmások millióinak életminőségét, mióta 1956-ban az első adagolószelopes kézi inhalátort piacra dobták (38). Az inhalációs kezelésre kifejlesztett eszközöknek egyszerűnek, könnyen kezelhetőnek, leolvashatónak, a tüdőbeli dózis reprodukálhatóságát biztosítóknak kell lennie (48).

## A gyermek- és a csecsemőkori gyógyszerbejuttatás sajátosságai

Csecsemőkori asztma elleni kezelés viszonylagos hatástalanságát régebben az éretlen  $\beta$ -receptoroknak, illetve a hörgők simaizom hiányának tulajdonították. Számos vizsgálatból kiderült azonban, hogy a csecsemők légutai képesek a bronchoconstrictor stimulusokra és a bronchodilatátorokra is reagálni. A kezelés elégtelenségét részben a gyógyszer bejuttatás inadéquat módja, részben speciális csecsemőkori tényező okozhatja, mint pl. a légúti obstrukcióban relatív nagyobb szerepet játszó légúti nyálkahártya-oedema. Kevés gyermek tudja a spray-t önmagában használni. Csecsemőknél és kisgyermekeknél a nyugalmi légzésen kell alapulnia a hatásos gyógyszerbevitelnek. *Porlasztók és arcmaszkos spacer*ek (holttér előtétek, toldalékok) állnak csak rendelkezésre a legkisebbeknél (6. táblázat). Az arcmaszk az egyidejű száj- és orrlégzést megengedi és valamelyest csökkenti a gyógyszer bejutását. 2,5–3 éves gyermekek képesek felszólításra mélyet „sóhajítani”, a kamrából belelegezve. Vizsgálatok szerint ez ugyanolyan hatásos, mint a nagy légvét (17). Az adott nominális dózis esetén csecsemőkori a maximális inhalált dózis, ha a testsúlyra korrigálják, ez a porlasztóra és a toldalékos spray-re egyaránt érvényes (38). A nyugodt ki-belégzés az orrlégzéssel együtt csökkenti a tüdőbe jutó dózist. A felső légutakban történő lerakódás relatív magas csecsemőnél a felnőttéhoz képest. Az eszköz statikus töltődése is csökkenti az inhaláció során elérhető gyógyszer-adagot. A brit ajánlás ezért azt javasolja, hogy a spaceret maximum heti egyszer mosogassák és törölgetés nélkül a levegőn szárítsák, a dörzsölés növeli az elektrosztatikus töltésüket (9).

*Adagolószelopes kézi inhalátor, spray* használata hatásos, de jelentős koordinációt igényel, rosszul lévő gyermek toldalék nélkül nem tudja használni őket. Kétéves kor alatt kis volumenű (<350 ml) toldalékot, előlött nagy volumenű spaceret használunk hozzájuk. A nagyobb toldalék jobban megőrzi az aerosol ködöt.

## A gyógyszerbejuttatás eszközeinek megválasztása

*Megfontolandó szempontok az eszközválasztásban: a beteg életkorának megfelelő-e az eszköz, a szülő elfogadja-e az eszközt, a gyógyszer-eszköz kombináció minimalizálja-e az adott előnyökkel szemben álló szisztémás mellékhatásokat.*

A  $\beta$ -agonisták széles terápiás indexe miatt esetükben az első két tényezővel kell csak számolni. A szteroidok esetén az asztma elleni hatás és potenciális szisztémás adverbz hatás közötti arány meghatározása nem elhanyagolható (36). Ismert, hogy a tüdőbe jutó dózis felelős a



6. táblázat: Az inhalációs gyógyszerbevitel eszközei

Eszköz	Populáció	Optimális technika	Terápiás szempontok
Adagolószelepes kézi inhalátor (MDI, metered dose inhaler, spray)	5 év felett	Lassú mély belégzés alatt megnyomni, 10 mp-ig légzést visszatartani	Nehéz a lassú belégzés, a belégzés időzítése. Szájmosás csökkentheti a szisztémás felszívódást
Holttér előtétell ellátott adagolószelepes kézi inhalátor (MDI + spacer)	> 4 éves, < 4 éves arcmaszkkal	Lassú belégzés vagy nyugodt légzés közvetlenül a megnyomás után. Arcmaszk esetén 3–5 belégzés követ egy szelep megnyomást	Könnyebb a használata, mint az előtét nélküli MDI-é. Egész kis gyermekeknél az MDI használata arcmaszkkal lehetővé válik. Mindenkinek ajánlott, aki közepes vagy nagy dózisú szteroidot szív, mert csökkenti az oropharyngealis depozíciót. Porlasztóhoz hasonló hatása lehet akut súlyos rohamban
Száraz por inhalátorok	> 5 éves	Gyors, mély belégzés, az eszköztől függ a minimális hatásos belégzési áramlás	A dózis csökken, ha az eszközön át kilélegeznek. Az MDI-hez hasonló vagy jobb hatásfokú
Porlasztó	< 2 éves vagy bármilyen életkorú betegek, akik nem tudják használni a fentieket	Lassú nyugodt légzés, alkalmi mély légzésekkel. Arcmaszkkal azoknak, akik képtelenek a szájrész használatára.	Kevésbé koordináció, kooperáció függő. Minden beteg használhatja mérsékelt/súlyos akut exacerbációban. Időigényes, drága, nagy különbség az egyes készülékek között

7. táblázat: Az akut és krónikus asztmás tünetek lépcsőzetes kezelése csecsemő- és kisgyermekkorban (5 év és fiatalabb) (19)

Lépcső	Folyamatos preventív kezelés	Gyors hatású tüneti kezelés
1. Lépcső enyhe intermittáló	– <i>nem szükséges folyamatos napi kezelés</i>	– <i>bronchodilatátor szükség esetén, &lt; 2× hetente</i> A kezelés intenzitása az exacerbáció súlyosságától függ. – vagy inhalált gyors hatású $\beta_2$ -agonista porlasztva – vagy arcmaszkkal és holttér előtétell vagy szájon át $\beta_2$ -agonista tünet idején – <i>vírusos légúti fertőzésnél</i> – bronchodilatátor 4–6 óránként, 24 órán át (ha hosszabban kell, orvossal konzultáljon), de 6 hétnél nem gyakrabban – szisztémás kortikoszteroid megfontolható, ha az exacerbáció súlyos vagy ha már volt a betegnek súlyos exacerbációja
2. Lépcső enyhe perzisztáló	– <i>naponta folyamatos preventív kezelés</i> – vagy: kromoglikát (inhalálva) vagy nedocromil inhalálva 3×–4× (csecsemők és kisgyermekek rendszerint ezekkel kezdenek) – vagy alacsony dózisú inhalált kortikoszteroid holttér előtétell, kamrával és arcmaszkkal	– <i>bronchodilatátor szükség szerint</i> (l. 1. lépcső)
3. Lépcső mérsékelt perzisztáló	– <i>naponta folyamatos preventív kezelés, mely vagy:</i> – közepes dózisú inhalált kortikoszteroid holttér előtétell/kamrával és arcmaszkkal vagy, ha a kontroll bekövetkezik: – közepes dózisú inhalált kortikoszteroid és nedocromil – vagy közepes dózisú inhalált kortikoszteroid és hosszú hatású hörgőtágító (teofilin)	– bronchodilatátor szükség szerint tünet idején (l. 1. lépcső) maximum 3× naponta
4. Lépcső súlyos perzisztáló	– <i>naponta folyamatos preventív kezelés</i> – nagy dózisú inhalált kortikoszteroid holttér előtétell/kamrával és arcmaszkkal – ha szükséges szisztémás kortikoszteroid, 1 mg/kg/nap adagban majd csökkentve a legalacsonyabb napi vagy alternáló dózissra a stabilizálódásig	– bronchodilatátor szükség szerint tünet idején max. 3× naponta (l. 1. lépcső)

– Napi gyermekadagok inhalált szteroidból; alacsony dózis: beclomethason MDI-ből: 200–400 microgramm, közepes dózis: 400–800 microgramm felett, fluticasonból ezen adagok felét számolják MDI esetén, száraz por inhalátornál azonos az adagja.

– Amilyen gyorsan csak lehet, el kell érni az asztma egyensúlyát, aztán csökkenteni a gyógyszereket a fenntartó adagra. Az egyensúly gyors eléréséhez vagy a kezdeti súlyosság alapján meghatározott lépcsőnek megfelelő vagy egy ennél magasabb szintű terápiával indítsunk (pl. szisztémás szteroid vagy nagyobb dózisú inhalált szteroid).

– A súlyos roham esetére felírt szisztémás szteroidra (prednisolon) bármelyik lépcsőnél bármikor szükség lehet.

– Kevés tanulmányt folytattak a csecsemők asztma terápiáját illetően.

– Lépcső egy fokozattal felfelé, a kezelés leépítése: 1–6 havonta ellenőrizni a kezelést, s ha az egyensúly legalább 3 hónapja fennáll, fokozatosan lehet csökkenteni a kezelést.

– Lépcső egy fokozattal felfelé: ha nem következik be az egyensúly. (Előtte a gyógyszerelési technikát, a gyógyszeresedés rendszerességét és az allergén és más precipitáló faktorok kerülési rendszabályainak betartását ellenőrizni kell.)



szisztémás keringést elérő dózis nagyobb részéért, bár a lenyelt adag is jelentőssé válhat, ha előtét nélküli spray-t vagy szárazpor inhalátort használnak. Lehetséges, hogy több gyógyszer/eszköz kombinációt tekintve a szisztémás hatás a terápiához viszonyítva relatíve nagyobb a gyermekeknél, mivel relatíve többet nyelnek le a gyógyszerből.

#### *Inhalációs eszközök csecsemő- és kisdedkorban (0–3 év)*

A legkisebb csecsemőkortól kezdve alkalmazható az inhalációs technika, egy szorosan záródó arcmaszkot kell tolerálniuk amelyet a toldalékra szerelnek, s ehhez csatlakozik az aerosol tartalmú spray. Lehetőség szerint nyugodt légzésre van szükség, nem szabad erőlködni, sírni. Nagyon lecsökken a bejutó gyógyszeradag, ha csak kicsit is eltávolodik a maszk az arctól vagy sikoltozik a gyermek (38).

A csecsemő Aerochamber, a Babyhaler és a nem elektrostatikus (NES) spacer alkalmas a legkisebbek maszkos belélegeztetésére. Könnyebb kezelni őket, csekély a holtterük és csecsemők által produkált alacsony áramlásnál is megnyíló szeleppel működnek (48). Nagyon fontos a szelepek megfigyelése, hogy megfelelően nyílnak-e. Porlasztókat azon kevés betegnél használunk, akik a szorosan záró maszkos toldalékos belélegeztést nem fogadják el. Szteroid belélegeztetéshez, szuszpenziókhoz a megfelelő porlasztót kell választani (30).

#### *Inhalációs eszközök kisgyermekkorban*

2–3 éves kortól a gyermekek általában jól tudják használni nyugodt légzéssel a toldalékkal ellátott spray-t.

#### *Inhalációs eszközök 5 éves és a feletti korban*

A toldalékkal ellátott spray a legalkalmasabb a profilaktikus kezelésre is, de ebben az életkorban sokkal inkább a kisméretű, zsebben hordható készülékre van szükség a hörgőtágító kezelés biztosítására. A toldalékkal ellátott spray a súlyosabb roham kezelésben is beválik, és hatásosan helyettesíti a porlasztót is. Száraz por inhaláció is alkalmas ebben a korcsoportban a hörgőtágító kezelésre, de a profilaxisra is, pl. kromoglikát és inhalált szteroid (36). Akut asztmában nyilvánvaló, hogy a toldalékos eszközökből alkalmazott hörgőtágító ugyanolyan hatásos mint a porlasztóból adott, s a bejuttatandó dózis is azonos, vagy lehet a porlasztóba adott adag fele is. Nagy előnye a spray-nek, hogy gyorsabban kialakul a hörgőtágulat. A toldalékkal használt spray egyetlen hátránya, a porlasztóval szemben, hogy oxigénnel együtt nem lehet adni és nagyobb beteg kooperációt és felügyeletet igényel. A porlasztó kezelés alapelveivel részletesen Muer foglalkozik (30).

#### **4. A kezeléshez való hozzáállás**

A hatásos fenntartó kezelésben jelentős a beteg és szülőjének a kezeléshez való hozzáállása (compliance). Mérések igazolják, hogy az asztmában a rendszeres, orvos által előírt mennyiségű gyógyszer rendszeres szedése nagyon ritka, még iskoláskor előtti kisgyermeknél is így van ez, ahol pedig a szülő a gyógyszer bejuttatás felelőssége. Az egyéni compliance-t sok tényező befolyásolja, többek között a gyógyszerválasztás, a bejuttatás módja, a bejuttatás eszköze, az orvos megközelítése, és a beteg és szülőjének személyisége (23). *Powel* (38) felveti, hogy ha nem ugyanazt az eszközt használnák a gyors hörgőtágításra és a fenntartó szteroid belélegeztetésre talán javulna a compliance. Valószínű, hogy egy specifikusan a fenntartó kezelésre tervezett készülék elősegítené a kezelési előírások jobb betartását, s a betegek kevésbé kevernék össze az alkalmi szert a fenntartó gyógyszerrel. Sok beteg az inhalálttal szemben az orális kezelést részesíti előnyben egyszerűsége miatt, s nem ismerve az inhalációs szerek csekélyebb mellékhatás profiljának jelentőségét. Néhány adat arra utal, hogy a compliance javítható a bejuttatás egyszerűbbé tételével (23).

Az asztma diagnózisa egyre javul, de a tünetek alulkezelésével még számolni kell. Az inhalált terápia az asztmás szerek fő bejuttatási módja. A korrekt gyógy-

szer/inhalációs eszköz kombináció megválasztása, a gyógyszerek használatának módja nagy jelentőségű a hatásos kezelés szempontjából kis- és nagyobb gyermekeknél egyaránt, ezzel a gyógyszerhasználat rendszeresége elősegíthető. A gyermekkori asztma kezelésének legbonyolultabb területe a csecsemők és kisdedek inhalált gyógyszerrel való megfelelő ellátása (7. táblázat). Amíg nem realitás a hatásos szájon át történő asztma elleni kezelés, addig az ésszerű és megfelelő inhalációs terápia marad az asztma optimális kezelésének a talpöke.

**IRODALOM:** 1. *Agertoft, L., Pedersen, S.*: Effects of long term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir. Med.*, 1994, 88, 373–381. – 2. *Allen, D. B., Mullen, M. L., Mullen, B.*: A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 967–976. – 3. *Asthma: a follow-up statement from an international paediatric asthma consensus group*: *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67, 240–248. – 4. *Barnes, P. J., Pedersen, S.*: Efficacy and safety of inhaled steroids in asthma. *A. Resp. Dis.*, 1993, 148, S. 1–26. – 5. *Barnes, P. J., Godfrey, S., Magyar, P.*: Asthma. Martin Dunitz Ltd. London. Boehringer Ingelheim. 1997. – 6. *Barnes, P. J.*: Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 102, 531–538. – 7. *Barnes, P. J., Jonsson, B., Klim, J.*: The costs of asthma. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 636–642. – 8. *Bisgaard, H.*: Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.*, 1997, 15, 27–33. – 9. *British Guidelines on the management of asthma 1995*. Review and Position Statement. *Thorax*, 1997, 52, Suppl. 1–21. – 10. *Burrow, B., Lebowitz, M.*: The  $\beta$ -agonists dilemma. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 560–561. – 11. *Cserhádi E., Gyurkovits K., Nagy B. és mtsa.*: A gyermekkori asztma bronchiális kezelése és gondozása. *Gyermekegyógyászat*, 1995, 46, 291–295. – 12. *Cserhádi E., Adonyi M., Endre L. és mtsai.*: Retard theophyllin készítmény (Egifilin) alkalmazása asztmás gyermekekben. *Allergológia Klinikai Immunológia*, 1998, 1, 215–223. – 13. *Cserhádi E.*: Leukotrién hatást módosító gyógyszerek. *Medicina Thoracalis*, 1998, 51, 224–231. – 14. *Davis, K. C., Small, R. E.*: Budesonid inhalation powder: a review of its pharmacologic properties and role in the treatment of asthma. *Pharmacotherapy*, 1998, 18, 720–728. – 15. *dos Santos, J. M.*: Inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.*, 1997, 16, 98–100. – 16. *Garrett, J., Williams, S., Wong, C. és mtsa.*: Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch. Dis. Child.*, 1998, 79, 12–17. – 17. *Gleeson, J., Price, J.*: Nebuhaler technique. *Br. J. Dis. Chest.*, 1988, 82, 172–174. – 18. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* NHLB/WHO Workshop Report (Global Initiative for Asthma) NIH Publication No. 95–3659A. National Institutes of Health. Bethesda. MD. 1995. – 19. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Expert Panel Report No 2. Bethesda Md.: National Institutes of Health 1997. (NIH Publications No. 97–4051 A). – 20. *Hoekstra, M. O.*: Treatment of asthma in children; revised guidelines by pediatric pneumologists. *Section of Pediatric Lung Diseases of the Dutch Association of Pediatric Medicine*. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1997, 141, 2223–2229. – 21. *Holgate, S. T., Frew, A. J.*: Choosing therapy for childhood asthma. (editorial; comment). *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1690–1692. – 22. *Katz, Y., Lebes, F. X., Medley, H. V. és mtsa.*: Fluticasone propionate 50 micrograms BID versus 100 microgram BID in the treatment of children with persistent asthma. *Clin. Ther.*, 1998, 20, 424–437. – 23. *Kelloway, J., Wyatt, R., Adlis, S.*: Comparison of patients compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch. Int. Med.*, 1994, 154, 349–351. – 24. *Kemp, J. P., Dockhorn, R. J., Shapiro, G. G. és mtsai.*: Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14-year-old children with asthma. *J. Pediatr.*, 1998, 133, 424–428. – 25. *Knorr, B., Matz, J., Bernstein, A. és mtsai.* (Pediatric Montelukast Study Group): Montelukast for chronic asthma in 6–14-year-old children. A randomized, double-blind trial *JAMA*, 1998, 279, 1181–1186. – 26. *Landau, L. I.*: What must we treat in childhood



asthma: symptoms and/or abnormal function? *Pediatr. Pulmon. Suppl.*, 1997, 16, 94–95. – 27. Magyar P., Hutás L., Vastag E.: Az asztma bronchiális farmakoterápiája. *Medicina Thoracalis*, 1991, 44, 401–407. – 28. Martinati, L. C., Bertoldo, F., Gasperi, E. és mtsai: Longitudinal evaluation of bone mass in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate or cromolyn sodium. *Allergy*, 1998, 53, 705–708. – 29. MelNadia, Ait-Khaled, Donald, A. E.: Management of asthma in adults: a guide for low income countries. Ed: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Frankfurt am Main, Moskau, Sennwald, Wien: pmi-Verl. Gruppe, 1996. – 30. Muers, M. F., Corris, P.-A.: Nebuliser project Group of the British thoracic Society Standards of Care Committee. Current best practice for nebuliser treatment. *Thorax*, 1997, 52, Suppl. 2, S1–S106. – 31. Naspitz, C. K.: Long acting inhaled beta 2 agonists and inhaled anticholinergic drugs: benefits and side effects in childhood asthma. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.*, 1997, 16, 96–97. – 32. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health: International consensus report on the diagnosis and management of asthma. *Eur. Respir. J.*, 1992, 5, 601–641. – 33. Newman, S. P., Clark, S. W.: Inhalation devices and techniques. In: *Asthma* (3rd. edition). Szerk.: Clark T. J. H., Godfrey, S., Lee, T. H. Chapman and Hall Medical, London, 1992, 469–506. old. – 34. Ninan, T., Macdonald, D., Russel, G.: Persistent nocturnal cough in childhood: a population based study. *Arch. Dis. Child.*, 1995, 73, 403–407. – 35. Ostergaard, M. S.: Childhood asthma: parents' perspective – a qualitative interview study. *Fam. Pract.*, 1998, 15, 153–157. – 36. Pedersen, S., Szefer, S.: Pharmacological interventions. *Childhood asthma. Eur. Respir. J. Suppl.*, 1998, 27, 40–45. – 37. Pedersen, S.: Important issues in childhood asthma. *Eur. Respir. J.*, 1996, 6, 192–198. – 38. Powell, C. V., Everard, M. L.: Treatment of childhood asthma. Options and rationale for inhaled therapy. *Drugs*, 1998, 55, 237–252. –

39. Price, J. F.: Inhaled corticosteroids: clinical relevance and safety measures. *Pediatr. Pulmonol.*, 1997, Suppl. 15, 40–45. – 40. *Pulmonológiai Szakmai Kollégium ajánlása: Az asztma bronchiális diagnosztikája és terápiája. Medicina Thoracalis*, 1997, 50, 7, Supplementum. 391–403. – 41. *Pulmonológiai Szakmai Kollégium: A felnőttkori asztma kezelésének lépcsőzetes felépítése (kiegészítés). Medicina Thoracalis*, 1998, 51, 29. – 42. Quireshi, F., Pestian, J., Davis, P. és mtsai: Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1030–1035. – 43. Shaw, N. J., Fraser, N. C., Weller, P. H.: Asthma treatment and growth. *Arch. Dis. Child.*, 1997, 77, 284–286. – 44. Simmons, F. E., and the Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol xinofoate Study Group: A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma: *New Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1659–1665. – 45. Szefer, S., Bender, B., Jusko, W. S. és mtsai: Evolving role of theophylline for the treatment of chronic childhood asthma. *J. Pediatr.*, 1995, 127, 176–185. – 46. Tarpy, R., Center, D.: When should inhaled corticosteroids be started for asthma? *Chest*, 1995, 108, 1188–1189. – 47. *Third international pediatric consensus statement of childhood asthma: Pediatric Pulmonology*, 1998, 25, 1–17. – 48. Uhreczky, G., Gács, E., Jákly, A. és mtsai: Inhalation devices in childhood asthma. *Acta. Microbiol. Immunol. Hung.*, 1998, 45, 119–122. – 49. Verbeke, A. A. P. H., Frost, C., Roorda, R. J. és mtsai (Dutch Paediatric Asthma Study Group): One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 688–695. – 50. Woolcock, A., Lundback, B., Ringdal, N. és mtsai: Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 1481–1488.

(Mezei Györgyi dr., Budapest, Bókay u. 53. 1083)

## A Springer Orvosi Kiadó kínálatából

### Nagy Zoltán (szerk.): *Stroke kézikönyv*

Az elmúlt évtizedben világszerte jelentősen megnőtt a stroke, az agyi érkatasztrófa előfordulási gyakorisága. Magyarországon különösen tapasztalható az incidencia emelkedése. Ennek oka többek között a kockázati tényezők halmozódása. A könyv a neurológián belül önálló, új tudományág, a „stroke-ológia” területéről ad korszerű áttekintést. A most megjelent kötet az ugyancsak Nagy Zoltán szerkesztette *Stroke ellátás* (Springer Hungarica, 1994) jelentősen bővített, több új és átdolgozott fejezetet tartalmazó változata, amely tükrözi az utóbbi évek fejlődését, lehetővé teszi a legújabb eredmények megismerését. A kötetet neurológusoknak, belgyógyászoknak, intenzív terápiás és rehabilitációs szakembereknek, radiológusoknak, érsebészeknek és háziorvosoknak ajánljuk, de a orvosok számára is hasznos olvasmány.

Ár: 1950,- Ft

A kötet kapható és megrendelhető a kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9. szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein (Budapesten a Kapás utca 22.-ben és a Kútvolgyi út 4.-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhid utca 17.-ben.)

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(Nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcm: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiadó@mail.matav.hu



Springer

### Megrendelőlap

(OH 99/27.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a Nagy Zoltán (szerk.): *Stroke kézikönyv* c. kötetet ..... példányban, 1950,- Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címetje: .....

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a postaköltséget rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
aláírás



## Springer Orvosi Kiadó könyvajánlata

### Új sorozat!

#### Háziorvos továbbképzés

Síró-Bódor (szerk.): Gyakorlati geriátria 1980 Ft

Szalka-Mészner (szerk.): Infektológia 1980 Ft

#### Egyedi orvosi szakkönyvek

Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv I. 2200 Ft

Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv II. 2500 Ft

Bencsik-Klivényi-Vécsei: Liquordiagnostika 1490 Ft helyett **akciós ár 890 Ft\***

Bitter: Szorongásos kórképek 1590 Ft

Boda-Rák-Udvardy: Klinikai haemostaseologia 1980 Ft

Buegel: Homeopátiás orvoslás 1290 Ft

Cziffer: Operatív töréskészítés 9900 Ft

Csabai-Molnár: Egészség, betegség, gyógyítás 1980 Ft

Cserhalmi: Szívelégtelenség 1390 Ft

Divinyi: Fogászati implantológia 2500 Ft

Fekete: Erekción zavarok 1690 Ft

Gaál: Sebészeti zsebkönyv 2200 Ft

Gábor: Klinikopatológiai konzílium 490 Ft

Gáspár: Laserek az orvosi gyakorlatban (2. kiad.) 1980 Ft

Gáspár: Lasersebészet 2590 Ft

Greenstein: Rövid endokrinológia 1890 Ft

Hervei: Neonatalis icterus 1290 Ft helyett **akciós ár 890 Ft\***

Hoffbrand: A klinikai haematologia alapjai 4900 Ft

Howorka-Fövényi: Funkcionális inzulinterápia 1490 Ft

Ihász: A nyombélfekély 980 Ft

Kahán-Bordás: Emlőrák – ma 1390 Ft

Katona: Rövid pszichiátria 1890 Ft

Károlyi: Az implantálható kardioverter-defibrillátor 1490 Ft

Kásler: Onkoterápiás protokoll 1900 Ft

Kempler: Neuropathiák 1200 Ft

Kékes: EKG-enciklopédia 3900 Ft

Kékes-Kincses-Várhelyi: Egészségügyi informatika 980 Ft

Koelz: Gyomor- és nyombélfekély 250 Ft

Koó: Arthritis psoriatica 1490 Ft helyett **akciós ár 890 Ft\***

Köves: Stomák és sipolyok képzése 4900 Ft helyett

**akciós ár 2990 Ft\***

Köves: Az obstruktív alvási apnoe szindróma 1590 Ft

Kühnel: Szövettan 3900 Ft

Levene-White: Bőrgyógyászati atlasz 4900 Ft

Lombay-Szabó-Csizy: Képkötő eljárások a gyermekkori

húgyúti fertőzések diagnosztikájában 3500 Ft

Marik: Intenzív terápiás zsebkönyv 2950 Ft

Nagy (szerk.): Stroke kézikönyv (2., átdolgozott és bővített kiadás)

Nékám-Szemere: Táplálkozási allergiák 980 Ft

Nyírjesi-Hernádi: Nőgyógyászati rákmegelőzés és korai felismerés 1490 Ft

Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában 3900 Ft

Ormos: Manuális terápia 790 Ft

Pálóczi-Kelényi: Non-Hodgkin lymphoma 2900 Ft

Petri: Fitoterápia az orvosi gyakorlatban 2200 Ft

Péter: Gyermekendokrinológia algoritmusokkal 1490 Ft

Playfair: Rövid immunológia 1890 Ft

Polgár: Allergia csecsemő- és gyermekkorban 1690 Ft

Rajna: Epilepszia 1490 Ft helyett **akciós ár 890 Ft\***

Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek 1690 Ft

Seidel: Fizikális vizsgálati kézikönyv 2900 Ft

Somos: A korszerű bőrgyógyászat alapjai 1490 Ft

Strausz: Bronchológia 1690 Ft helyett **akciós ár 990 Ft\***

Szántó-Kemény-Fekete: Hirtelen halál csecsemőkorban 1690 Ft

Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati képes atlasz 4900 Ft

Timmis-Brecker: Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza 4500 Ft

UICC: A klinikai onkológia kézikönyve 3500 Ft

Urbancsek: Asszisztált reprodukció 690 Ft

Urbancsek-Papp: Nőgyógyászati endokrinológia 2700 Ft

Varga: Lumbalis spinalis stenosis 2500 Ft helyett **akciós ár 1500 Ft\***

#### Gyógyszeres terápia sorozat

Gödény-Lampé: Terhesség és nőgyógyászati kórképek 1490 Ft

Gömmör: Nem-szteroid gyulladásgátlók 1900 Ft

Matos: Időskorú betegek kezelése 1290 Ft

Pecze-Sas: Hematológia 1290 Ft

#### Háziorvos könyvek

Berényi: Radiológia 2200 Ft

Czinner: 1000 tesztkérdés a gyermekgyógyászatból 1890 Ft

Eckhardt: Onkológia 1190 Ft

Ferencz: Orvosi laboratóriumi vizsgálatok 980 Ft

Fórizs-Hetényi: Angiológiai Doppler-vizsgálatok 1980 Ft

Fövényi: Diabetológia 4. kiadás 890 Ft

Gáspár: Softlaser-terápia 1790 Ft

Hutás: Pulmonológia 1190 Ft

Káli-Offner-Tonelli: Kardiológia – angiológia 1390 Ft

Lintner-Pajor: Szülészet – nőgyógyászat 1100 Ft

Makó-Sonkodi: Nefrológia 1190 Ft

Molnár-Csabai: A gyógyítás pszichológiája 1490 Ft

Molnár: Bőrgyógyászat 2200 Ft

Ribári-Fabinyi: Fül-orr-gégészlet 1590 Ft helyett **akciós ár 990 Ft\***

Schmidt-Szirányi: Sebészet 1290 Ft

Swanson: Háziorvosi kazuisztika 1900 Ft

Szegedi-Zeher-Bakó: Klinikai immunológia 2200 Ft

Szemere-Nékám: Gyakorlati allergológia 1290 Ft

Szepesvári-Szepesvári: Szűrővizsgálatok 1980 Ft

Tankó: Urológia 1290 Ft

Terner: Stomatológia 1190 Ft

Vízkelety-Szendrői: Ortopédia 1600 Ft

#### Betegségek és antibiotikum

Graber-Magyar (szerk.): Antibiotikum-kezelés az alapellátásban 1940 Ft

#### Egyéb kötetek

Almár-Horváth: Újra a Marson 200 Ft

Bröcker: Atomfizika 980 Ft

Dietel: Zenetörténet évszámokban 1490 Ft

Jaschke: Lemezszabás 980 Ft

Molnárka: A Mapple V és alkalmazásai 890 Ft

Staufer: Newtontól Mandelbrotig 980 Ft

Stonier: Információ és az univerzum belső szerkezete 290 Ft

Teres: Biblia és asztronómia 590 Ft

Witt: Controlling közép- és kisvállalkozások számára 590 Ft

\*Az akciós árak kizárólag a kiadónál történő vásárlás alkalmával érvényesek. A különböző kedvezmények nem vonhatók össze.

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9. szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein (Budapest a Kapás utca 22.-ben és a Kútvölgyi út 4.-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, a Kőhid utca 17.-ben).

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levelezési cím: 1327 Budapest, Pf. 94

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.mtav.hu



Springer



## Antibiotikum-kombináció hatása a Lyme-kórt okozó *Borrelia burgdorferi* szaporodására

Lakos András dr. és Nagy Gyöngyi

Kullancsbetegségek Ambulanciája, Budapest (vezető: Lakos András dr.)

A szerzők meghatározták a pefloxacin-doxycyclin és a pefloxacin-ceftriaxon antibiotikum-kombinációk *in vitro* hatását az Európában leggyakrabban izolált Lyme spirochaetára, a *Borrelia garinii*-ra. Az antibiotikumok hatását nemcsak mikroszkópos vizsgálattal, hanem a tápoldat pH mérésével is megítélték. A pefloxacin esetében a borreliák szaporodását csak a 40 mg/l-es koncentráció gátolta. Ez a koncentráció az élő szervezetben még emelt adagú gyógyszeresedés mellett sem érhető el. A 4 mg/l-es pefloxacin koncentráció mellett a borreliák jól szaporodtak, mozgásuk és pH méréssel megítélt anyagcseréjük azonban csökkent. Ellentétben a korábbi tanulmányokkal, az *in vitro* vizsgálat során az antibiotikum-kombinációk sem szinergista, sem additív hatását nem tudták kimutatni. Éppen ellenkezőleg, meglepő módon a pefloxacin 4 mg/l-nél kisebb koncentrációban a ceftriaxonnal és a doxycyclinnel antagonista hatású volt, a borreliák szaporodását és anyagcseréjét serkentette. Ennek alapján a quinolonok sem önmagukban, sem kombinációban – ameddig kontrollált állatkísérletes adatok az ellenkezőjét nem bizonyítják – Lyme borreliosis gyógyítására a klinikai gyakorlatban nem használhatók.

**Kulcsszavak:** Lyme-kór, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, minimális gátlókoncentráció, antibiotikum-érzékenység, MIC, MBC, ceftriaxon, pefloxacin, quinolon, doxycyclin, kombinált antibiotikum-kezelés

**Effect of combined antibiotics on the in-vitro propagation of *Borrelia garinii*, agent of Lyme disease.** The effects of combined antibiotics (pefloxacin-doxycycline and pefloxacin-ceftriaxone) were tested on the most prevalent European Lyme spirochete species, *Borrelia garinii* by checkerboard dilution. The influence was judged both microscopically and by the measurement of the pH of the culture medium on the 5<sup>th</sup> day after inoculation. *Borrelia* propagated quite well at the concentration of 4 mg/l pefloxacin but the motility and the metabolism of the spirochete injured. Neither synergetic nor additive effect of the combination could be registered. Surprisingly, the pefloxacin at a concentration less than 4 mg/l activated both the propagation and the metabolism of *borreliae*, showing a clear antagonistic effect with doxycycline and ceftriaxone. Unless well-controlled animal model will prove the contrary, quinolones neither alone nor in combination should be used in Lyme borreliosis.

**Key words:** Lyme borreliosis, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, minimal inhibitory concentration, antibiotic sensitivity, MIC, MBC, ceftriaxone, pefloxacin, quinolon, doxycycline, combined antibiotic treatment in Lyme borreliosis

Számos adat bizonyítja, hogy a Lyme borreliosis (Lb) egyes antibiotikummal (penicillin, doxycyclin, ceftriaxon) jól gyógyítható betegség (4, 20, 21, 31). Van azonban néhány nyugtalanító tény is. A kezelés csak emelt dózissal és hosszabb ideig alkalmazott terápia esetén sikeres. Az emelt adagok ellenére előfordul terápiás kudarc: a klinikai tünetek néha nem múlnak el teljesen, vagy a sikeresnek látszó kezelés után hetekkel, hónapokkal később kimutatható PCR-rel a kórokozó, a *Borrelia burgdorferi* (Bb) genetikai állománya (30), sőt, kivételes esetekben maga a mikroba is kitenyészthető (8, 27, 35). Körültekintően megtervezett állatkísérletek is arra utalnak, hogy a kórokozó életben maradhat a ma elfogadott antibiotikus kezelések ellenére is (34). *In vitro* tanulmányok bizonyították, hogy a Lyme spirochaeta képes intracellulárisan megbújni, és így esetleg túlélheti az antibiotikus kezelést (19). Érthető ezek után, hogy számos, a Lb-ban használható antibiotikumok klinikai hatékonyságát összehasonlító tanulmány született. Az összehasonlítást megnehezíti, hogy szinte nincs két egyforma

beteg. A klinikai tünetek még leginkább erythema migransban hasonlítanak, azonban az azonosnak látszó bőrtünetet mutató esetek között is alapvető eltérések lehetnek.

Egyszerűbbnek látszik a kórokozó érzékenységének *in vitro* vizsgálata. Ez a vizsgálat azonban a szokásosnál körülményesebb, mivel a Bb rendkívül igényes mikroba. A tenyésztés körülményei befolyásolhatják a Bb egyes plazmidjainak működését – így a Bb tulajdonságait. Túl ezen az *in vitro* vizsgálatok eredményei nem mindig egyeznek az *in vivo* történésekkel (7). Jó példa erre, hogy az erythromycin rendkívül hatékony *in vitro*, de *in vivo* csaknem hatástalan (11, 12, 26, 33). A Lb kezelésében ritkán merült fel kombinált kezelés szükségessége. Az egyik ilyen javaslat 8 évvel ezelőtt született, éppen Magyarországról származik és egy *in vitro* tanulmányon (2) alapul. Ez a tanulmány azt állítja, hogy egy quinolon, a pefloxacin 100-szorosára növeli a doxycyclin és a ceftriaxon hatékonyságát. Ennek alapján egyes kollégák évek óta kezelnek betegeket antibiotikum-kombinációkkal.



Ez a kezelés kétséget ébresztett bennünk, ezért az idézett cikkben leírtaknak megfelelően megismételtük a vizsgálatot. Tekintve, hogy a borreliák tenyésztése viszonylag hosszú időt igényel, a minimális gátlókoncentráció (MIC) meghatározását alapvetően befolyásolhatja az egyes antibiotikumok stabilitása a tápoldatban. Meghatároztuk ezért a ceftriaxon, a doxycyclin, az erythromycin, a penicillin G és a pefloxacin stabilitását a borreliák tenyésztésére használt BSK II. tápoldatban.

## Módszerek

1. A kombinált antibiotikum hatásának megítélésére sakktábla hígítást végeztünk Bózsik (2) szerint úgy, hogy mind a pefloxacin (EGIS-Rhone-Poulenc – Peflacine), mind a doxycyclin (Doxycyclin-Ratiopharm SF, Ratiopharm GmbH) végső koncentrációja 1:10-es hígítási sorban 40 mg/l koncentrációtól 0,004 mg/l koncentrációig csökkenjen. A második kísérletben a pefloxacin hígítása az előbbivel azonos, míg a ceftriaxonból (Rocephin EGIS-Hoffmann LaRoche) 10–0,0001 mg/l végkoncentrációt alkalmaztunk. A ceftriaxont a gyári utasításnak megfelelően először desztillált vízben, majd a további hígításokat a többi antibiotikumhoz hasonlóan BSK II. tápoldatban végeztük. A hígításokat 7 ml-es szövettenyésztésre alkalmas üvegcsövekben végeztük úgy, hogy a hígítások után minden csőben 1 ml levegő maradt. Minden cső tartalmazott pefloxacint és emellett az egyik sorozatban ceftriaxont, a másikban doxycyclint is a fenti hígításokban. Kontrollként a tiszta pefloxacin, illetve a ceftriaxon és a doxycyclin hígítási sort tartalmazó csöveket, illetve egy antibiotikum-mentes csövet használtunk. Az eredeti leírástól eltérően nem a B31-es baktériumot, hanem alacsony passzázs-számú (< 20) MK6-os (13) *Borrelia garinii*-t használtunk az antibiotikum-érzékenység meghatározására. A mikroba az egyik felületi fehérje (OspC) RFLP (restriction fragment length polymorphism) tipizálás alapján a 14-es típusba tartozik (14). Az antibiotikum-hígításokat tartalmazó csöveket 160 µl, az MK6 3 napos, a szaporodás logaritmikusan fázisában lévő tenyészetével ( $2,5 \times 10^6$ -on sejttel) inokuláltuk, majd 33 °C-on termosztátban inkubáltuk 5 napon át. Ezután sötétlátóteres kondenzorral felszerelt mikroszkópban 40-es objektívet használva megszámoltuk az élő és a mozdulatlan borreliákat, majd megmértük az egyes csövekben lévő tápoldat pH-ját.

2. Meghatároztuk a BSK tápoldatban 33 °C-on végzett inkubálás után a ceftriaxon, a doxycyclin, az erythromycin, a pefloxacin és a penicillin G koncentrációját az első 5 napon naponta, majd ötnaponta, összesen 30 napon át agar gél diffúziós módszerrel (9).

## Eredmények

1. Az 1. táblázatban tüntettük fel a mikroszkópos vizsgálat eredményét. Eszerint a minimális gátlókoncentráció (MIC) pefloxacinra 4–40 mg/l, doxycyclinre 0,04–0,4 mg/l, ceftriaxonra 0,01–0,1 mg/l közöttinek adódott. Sem szinergizmust, sem additív hatást nem tudtunk kimutatni. A ceftriaxon és a doxycyclin minimális baktericid koncentrációját (MBC) a pefloxacin koncentrációja nem befolyásolta. A borreliák mozgékonyasága tekintetében jelentős különbségeket találtunk az egyes csövek között, még akkor is, amikor a számbeli eltérés nem volt kifejezett. Ezért meghatároztuk a tápoldat pH-ját is, amely nyilvánvalóan korrelál a borreliák anyagcseréjével is. Minél több és élénkebben mozgó borreliát láttunk, annál alacsonyabb pH-t mértünk. A nem inokulált tápoldat pH-ja 7,6 volt.

2. A pH-értékeket tüntetjük fel az 1. és a 2. ábrán. Vastag vonallal kötöttük össze a pefloxacint nem tartalmazó csövek pH-értékeit. Látható, hogy amíg 40 mg/l pefloxacin

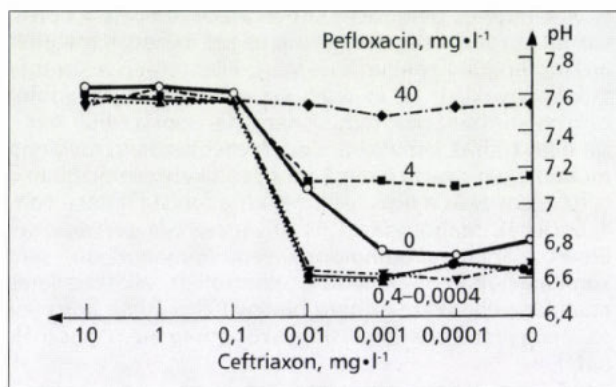
1. táblázat: A ceftriaxon-pefloxacin, illetve doxycyclin-pefloxacin kombináció *in vitro* mért minimális gátlókoncentrációja *B. burgdorferi* esetén

		Pefloxacin (mg/l)					
		40	4	0,4	0,04	0,004	0
Ceftriaxon(mg/l)	10	–	–	–	–	–	–
	1	–	–	–	–	–	–
	0,1	–	–	–	–	–	–
	0,01	–	+	+	+	+	+
	0,001	–	+	+	+	+	+
	0,0001	–	+	+	+	+	+
	0	–	±	+	+	+	+
		Pefloxacin (mg/l)					
		40	4	0,4	0,04	0,004	0
Doxycyclin(mg/l)	40	–	–	–	–	–	–
	4	–	–	–	–	–	–
	0,4	–	–	–	–	–	–
	0,04	–	±	±	+	±	±
	0,004	–	+	+	+	+	+
	0,0004	–	+	+	+	+	+
	0	–	±	+	+	+	+

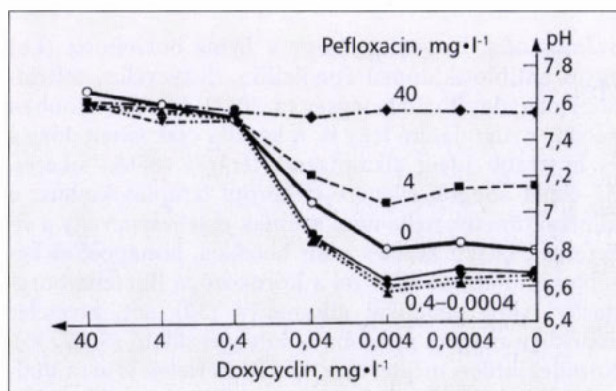
+ A borrelia szaporodása zavartalan (legalább 100 spirochaeta/látótér)

– A borreliák szaporodása gátolt (max. 10 spirochaeta/látótér)

± A borreliák szaporodása részlegesen gátolt (10–50 spirochaeta/látótér)



1. ábra: A ceftriaxon-pefloxacin kombináció hatása sakktábla hígításban a *B. burgdorferi* anyagcseréjére pH-mérés alapján. Vastag vonal jelöli a csak ceftriaxont tartalmazó csövekben mért pH-értékeket



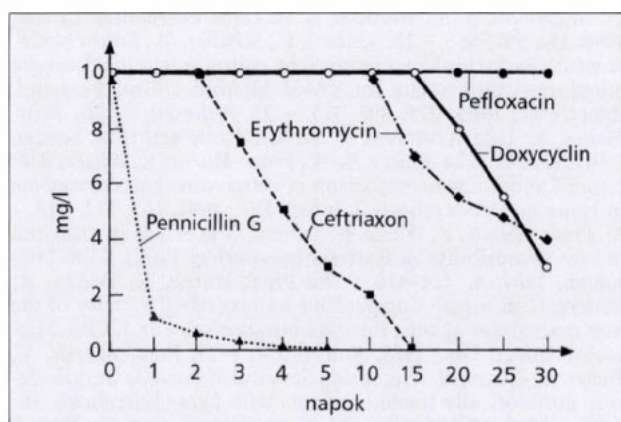
2. ábra: A doxycyclin-pefloxacin kombináció hatása sakktábla hígításban a *B. burgdorferi* anyagcseréjére pH-mérés alapján. Vastag vonal jelöli a csak pefloxacint tartalmazó csövekben mért pH-értékeket

mellett a pH változatlan, tehát 7,6 körüli (a borreliák nem szaporodnak), addig a 4 mg/l koncentráció mellett – amikor már a ceftriaxon koncentráció 0,1 mg/l alatt van, tehát



gátló hatása nem érvényesül – a pH-érték csak kismértékben csökken, annak ellenére, hogy mikroszkópos vizsgálattal nagy számú (látóterenként 100–400) borrelia detektálható. A 4 mg/l-nél kisebb pefloxacin koncentráció esetén azonban a pH alacsonyabb, mint amit a pefloxacin egyáltalán nem tartalmazó (vastag vonallal jelölt) csövek tápoldatában mértünk. Ezzel összhangban a 4 mg/l pefloxacinnál és a 0,1 mg/l ceftriaxonnál kevesebb antibiotikumot tartalmazó csövekben a pefloxacinmentes csövekhez képest több, és élénkebben mozgó borreliát láttunk. Tehát a pefloxacin kisebb koncentrációban nemhogy gátló, hanem serkenti a borreliák szaporodását. Legfeltűnőbb ez a hatás akkor, amikor 0,01 mg/l ceftriaxont is tartalmaz a tápoldat. Itt kifejezett antagonizmus látható. Hasonló, bár kevésbé markáns ez a tendencia a doxycyclin-pefloxacin kombináció esetén. Hangsúlyozni kell tehát, hogy szinergizmusra utaló hatást nem találtunk, sőt eredményeink alapján a pefloxacin kis mennyisége a borrelia anyagcseréjét és szaporodását fokozza.

3. Az egyes antibiotikumok lebomlási idejét mutatjuk be a 3. ábrán.



3. ábra: Egyes antibiotikumok stabilitása a borreliák szaporítására használt BSK II. tápoldatban

## Megbeszélés

A quinolonok hatástalanok a borreliákra (16, 18). Nincs tudományosan alátámasztott adat egyelőre arra nézve sem, hogy bármilyen kombinációs kezelés előnyös lenne (21). Borrelia-fertőzésre önmagában kevésbé hatásos, illetve hatástalan antibiotikum kombinált adása mellett gyógyult egy-egy esetet ismertettek Gasser és mtsai, valamint Pedersen és mtsai (6, 23).

Hasonló kombinációs kezelésre nincs sok példa a Lyme-kór irodalmában. Bózsik és mtsai egy nemzetközi kongresszuson poszteren mutatták be eredményeiket, eszerint a kombinált kezeléssel 78,9%-os gyógyulást tudtak elérni (3). A kombináció egyik tagja roxithromycin volt, más esetekben ciprofloxacin vagy pefloxacin, a másik komponense  $2 \times 200$  mg doxycyclin vagy  $2 \times 2$  g ceftriaxon. Ez utóbbi két antibiotikum önmagában is hatásos szer a Bb-fertőzés leküzdésére és mivel a kombinációban alkalmazott dózis a Lyme-kórban általában

javasolt adagokat meghaladja, nem lehet eldönteni, hogy a nem egészen 80%-os gyógyulási arány kedvezőnek vagy éppen lesújtóan rossznak tekinthető-e. Sem az eredeti poszter, sem annak összefoglalója nem tartalmaz információt azonban arról, hogy milyen klinikai tünetekkel rendelkező Lyme-betegségről van szó, a diagnózist és a gyógyulást milyen kritériumok alapján állapították meg. Ezenkívül a vizsgálat nyílt, nem randomizált és nem kontrollált formában történt, így tudományos következtetésre vajmi kevésbé alkalmas. Mivel a klinikai vizsgálatok pontos leírása nem történt meg, ezek korrekt utánvizsgálatára nincs lehetőség. Kérdés az is, hogy az eddig rendelkezésre álló adatok alapján az OGYI és az illetékes etikai bizottságok engedélyeznének-e ilyen klinikai tanulmányt.

A témában megjelent egyetlen tudományos igényű munka (2) utánvizsgálatára nyílt csak lehetőségünk. Az eredeti közlemény leírását követve jártunk el, azzal az eltéréssel, hogy a kórokozó B31 helyett az általunk izolált (13) MK6-os jelű borreliát használtuk. A cserét az indokolta, hogy mivel a B31 volt a Burgdorfer által izolált első Lyme spirochaeta, amit számos laboratóriumban eltérő módon tenyésztettek, az áttoltások száma ma már kideríthetetlen, és a tenyésztések során ez a mikroba elvesztette pathogenitását is. Túl ezen, a B31 a mai besorolás szerint a *B. burgdorferi sensu stricto* alfajba tartozik, ami a legritkább európai izolátum. Ezzel szemben az MK6 *B. garinii*-nak felel meg, ami egyben a Lyme-betegség leggyakoribb európai okozója (28), melyet magunk tartunk fenn, így ismerjük az áttoltások számát és a tenyésztés körülményeit. Ezzel együtt a különböző borrelia fajok antibiotikum-érzékenysége között az izolátum eredete (kullancs, emberi bőr, gerincfolyadék) szerint nincs összefüggés (1). A MIC meghatározás mellett általunk alkalmazott pH-méréssel a borreliák szaporodásán túl információt nyerünk azok anyagcseréjéről is, hiszen a glükóz lebontása során ezek a mikrobák tejsavat termelnek.

Az *in vitro* nyert MIC-értékeket össze kell vetni az *in vivo* elérhető antibiotikum-koncentrációkkal. A doxycyclin gátlókoncentrációja (0,04–0,4)  $2 \times 100$  mg-os adagolás esetén biztonságosan elérhető a szérumban, sőt általában a gerincfolyadékban is (4). Ennél nagyobb ( $2 \times 200$  mg-os) adagban már a liquorban is biztonságosan magas bakteriosztatikus koncentráció érhető el (5). A naponta egyszer adott ceftriaxon a szérumban 100 mg/l feletti koncentrációt ér el, és még 24 óra múlva is nagyságrendekkel haladja meg (17) az általunk és mások által (10, 25) észlelt baktericid koncentrációkat. A gerincfolyadékban is elegendően nagy ceftriaxon koncentrációk érhetők el (24).

Tekintve, hogy a borreliák viszonylag lassan tenyésznek, az *in vitro* antibiotikum-érzékenység meghatározásához több napra van szükség. Indokolt volt ezért meghatározni, hogy a tenyésztéssel azonos körülmények között mennyi ideig marad hatásos a vizsgált antibiotikum. A penicillin már 24 óra alatt lebomlik, míg a quinolonok egy hónap múlva is aktívak maradnak. A most vizsgált antibiotikumok közül csak a ceftriaxon esetében érdemes figyelembe venni, hogy a kiértékelés napján, az 5. napon a ceftriaxon kiindulási mennyiségének már kevesebb mint negyede van csak jelen a tápoldatban.



Mivel a ceftriaxon baktericid hatásának kifejlődéséhez legalább 72 órára van szükség (15), stabilizált ceftriaxon koncentráció mellett az eredményeinkhez képest még kedvezőbb lehet a MIC és az MBC.

A pefloxacinnak a szervezetben elérhető legmagasabb koncentrációja sem bakteriosztatikus a borreliákra (32), és így baktericid koncentráció véggépp elképzelhetetlen. Ez azonban mégsem jelenti azt, hogy a szer egyáltalán nem hat a borreliákra. Egyrészt a quinolonok hatására a borreliák bakteriophagjai aktiválódhatnak (22), másrészt a gyrase-inhibitorok egyes plazmidjainak a működését is befolyásolhatják, és így módosíthatják a borreliák anyagcseréjét, de más tulajdonságait is (29). Erre utal, hogy a 4 mg/l-es koncentráció mellett a tápoldat pH-ja – annak ellenére, hogy a kórokozó jól szaporodik – kevésbé csökken, mint a peflacinmentes oldaté. Meglepő, hogy a 4 mg/l-nél alacsonyabb koncentrációjú pefloxacin kis mennyiségű doxycyclinnel és ceftriaxonnal antagonista hatású, sőt serkenti a borreliák szaporodását és anyagcseréjét. Egyáltalán nem biztos azonban, hogy ez a jelenség előben is megfigyelhető lenne, de mivel egyes szövetekben a gyógyszereszedési szünetekben 0,4 mg/l-es pefloxacin koncentráció előfordulhat, elképzelhető, hogy a Bózsik által javasolt gyógyszerkombináció kimondottan javítja a borreliák túlélési esélyeit, vagyis hátráltatja a beteg gyógyulását. Hangsúlyozni kell tehát, hogy ameddig állatkísérletek nem bizonyítják az ellenkezőjét, a quinolonoknak és az antibiotikum-kombinációknak nincs helye a Lyme borreliosis kezelésében.

**IRODALOM:** 1. Baradaran-Dilmaghani, R., Stanek, G.: *In vitro* susceptibility of thirty borrelia strains from various sources against eight antimicrobial chemotherapeutics. *Infection*, 1966, 24, 60–63. – 2. Bózsik B. P.: *In vitro* kombinációs gyógyszerhatás *Borrelia burgdorferi* törzsre. *Lege Artis Medicinæ*, 1991, 1, 312–314. – 3. Bózsik, B. P., Timmer, M., Esztó, K.: Combined antibiotic treatment of Lyme borreliosis. 5<sup>th</sup> International Symposium on Lyme Borreliosis, Arlington, May 20–June 2, 1992. Abstract book No 67. – 4. Dotevall, L., Alestig, K., Hanner, P. és mtsai: The use of doxycycline in nervous system *Borrelia burgdorferi* infection. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1988, *Suppl.* 53, 74–79. – 5. Dotevall, L., Hagberg, L.: Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989, 33, 1078–1080. – 6. Gasser, R., Dusleag, J.: Oral treatment of late borreliosis with roxithromycin plus co-trimoxazole. *Lancet*, 1990, 336, 1189–1190. – 7. Hansen, K., Hovmark, A., Lebech, A. M. és mtsai: Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an *in vitro* and *in vivo* animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans. *Acta Derm. Venerol.*, 1992, 72, 297–300. – 8. Hassler, D., Riedel, K., Zorn, J. és mtsai: Pulsed high-dose cefotaxime therapy in refractory Lyme borreliosis. *Lancet*, 1991, 338, 193. – 9. Jalling, B., Malmberg, A.-S., Lindman, A. és mtsai: Evaluation of a micromethod for determination of antibiotic concentrations in plasma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1972, 4, 150–157. – 10. Johnson, R. C.: Isolation techniques for spirochetes and their sensitivity to antibiotics *in vitro* and *in vivo*. *Rev. Inf. Dis.*, 1989, 2 (*Suppl.* 6.), 1505–1510. – 11. Johnson, R. C., Kodner, C., Russell, M.: *In vitro* and *in vivo*

susceptibility of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, to four antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1987, 31, 164–167. – 12. Johnson, R. C., Kodner, C., Russell, M. és mtsai: *In vitro* and *in vivo* susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to azithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990, 25, *Suppl.* A. 33–38. – 13. Lakos A., Nagy Gy., Jankovics I. és mtsai: A *Borrelia burgdorferi* (Lyme spirochaeta) első hazai izolálása kullancsokból. *Orv. Hetil.*, 1992, 132, 129–134. – 14. Livey, I., Gibbs, C. P., Schuster, R. és mtsai: Evidence for lateral transfer and recombination in *OspC* variation in Lyme disease borrelia. *Molecular Microbiol.*, 1995, 18, 257–269. – 15. Luft, B. J., Volkman, D. J., Halperin, J. J. és mtsai: New chemotherapeutic approaches in the treatment of Lyme borreliosis. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1988, 539, 352–361. – 16. Malawista, S., Barthold, S. W., Persing, D. H.: Fate of *Borrelia burgdorferi* DNA in tissues of infected mice after antibiotic treatment. *J. Infect. Dis.*, 1994, 170, 1312–1316. – 17. Makara M. (ed.): Gyógyszerismertető Könyv, Melánia Budapest, 1992, 1/93. – 18. Meisel, C. W., Blenk, H.: Ciprofloxacin in the treatment of various bacterial skin infections. 8<sup>th</sup> International Symposium on Future Trends in Chemotherapy. Tirrenia, March 1988. Abstract 206. – 19. Montgomery, R. R., Nathanson, M. H., Malawista, S. E.: The fate of *Borrelia burgdorferi*, the agent for Lyme disease, in mouse macrophages. *J. Immunology*, 1993, 150, 909–915. – 20. Müllegger, R. R., Millner, M. M., Stanek, G. és mtsai: Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children – A prospective study. *Infection*, 1991, 19, 279–283. – 21. Nadelman, B. R., Wormser, G. P.: Lyme borreliosis. *Lancet*, 1998, 352, 557–565. – 22. Neubert, U., Schaller, M., Januschke, E. és mtsai: Bacteriophages induced by ciprofloxacin in a *Borrelia burgdorferi* skin isolate. *Int. J. Med. Microbiol. Virol. Parasitol. Infect. Dis.*, 1993, 279, 307–315. – 23. Pedersen, L. M., Friis-Møller, A.: Late treatment of chronic Lyme arthritis. *Lancet*, 1991, 337, 241. – 24. Pfister, H.-W., Preac-Mursic, V., Wilske, B. és mtsai: Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J. Infect. Dis.*, 1991, 163, 311–318. – 25. Preac-Mursic, V., Wilske, B., Schierz, G. és mtsai: *In vitro* and *in vivo* susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1987, 6, 424–426. – 26. Preac-Mursic, V., Wilske, B., Schierz, G. és mtsai: Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989, 8, 651–654. – 27. Preac-Mursic, V., Weber, K., Pfister, H. W. és mtsai: Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. *Infection*, 1989, 17, 355–359. – 28. Saint Girons, I., Gern, L., Gray, J. S. és mtsai: Identification of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in Europe. *Zent. bl. Bakteriolog.*, 1998, 287, 190–195. – 29. Samuels, D. S., Garon, C. F.: Coumermycin A1 inhibits growth and induces relaxation of supercoiled plasmids in *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease agent. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, 37, 46–50. – 30. Schmidt, B., Aberer, E., Stockenhuber, C. és mtsai: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in the urine and breast milk of patients with Lyme borreliosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995, 21, 121–128. – 31. Shapiro, E. D.: Lyme disease. *Pediatric. Rev.*, 1998, 19, 147–154. – 32. Sifton, D. W. (ed): Physician's desk reference. Medical Economics Co., Montvale, 1996. 50<sup>th</sup> ed. 1567–1569. – 33. Steere, A. C., Hutchinson, G. J., Rahn, D. W. és mtsai: Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann. Intern. Med.*, 1983, 99, 22–26. – 34. Straubinger, R. K., Summers, B. A., Chang, Y.-F. és mtsai: Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 111–117. – 35. Strle, F., Preac-Mursic, V., Cimperman, J. és mtsai: Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection*, 1993, 21, 83–88.

(Lakos András dr., Budapest, Visegrádi u. 14. 1132)

„Azért vagyunk itt, hogy adjunk az életnek, amit tudunk és nem azért, hogy kapjunk tőle.”

William Osler



# Mammográfiával felismert rákok morphologiai paramétereinek összehasonlítása a területileg szervezett szűrés során és alkalmoszerűen vizsgáltaknál\*

Liszka György dr.<sup>1</sup>, Petrányi Ágota dr.<sup>1</sup>, Udvarhelyi Nóra dr.<sup>1</sup>, Demeter Jolán dr.<sup>2</sup>, Bodó Miklós dr.<sup>3</sup>, Besznyák István dr.<sup>4</sup>, Ladányi Andrea dr.<sup>5</sup>, Vargha Péter<sup>6</sup> és Döbrössy Lajos dr.<sup>7</sup>

Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)<sup>1</sup>

Fővárosi Szent János Kórház, Budapest, Mammográfiás szűrőállomás (vezető: Huber László dr.)<sup>2</sup>

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Onkopathológiai és Cytodiagnosztikai Tanszék, (tanszékvezető: Bodó Miklós dr.)<sup>3</sup>

Onkológiai Tanszék (tanszékvezető: Kásler Miklós dr.)<sup>4</sup>

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. sz. Pathológiai és Kísérleti Rákkutató Tanszék, (tanszékvezető: Szende Béla dr.)<sup>5</sup>

Biometria csoport (vezető: Paksy András dr.)<sup>6</sup>

Egészségügyi Minisztérium Nemzetközi Forráskezelési Főosztály Világbanki Programiroda<sup>7</sup>

Szerzők a szervezett lakossági emlőrákszűrésnél talált rákoknak és a nem szervezeten, hanem panaszaik miatt alkalmoszerűen mammográfiára került nők rákjainak pathológiailag fontos adatait és ezen alapuló prognosztikai indexeit hasonlítják össze. A főváros III., XII. és XIII. kerületében mint mintaterületen élő 8877 50–65 éves, tünet és panaszmentes nő képezte az 1. csoportot, amelyben a szervezett mammográfiás emlőrákszűrésénél 67 emlőrákot találtak, ami a prevalencia-szűrésnek megfelelő érték (7,5 ezrelék). Hasonló korcsoportban panaszok miatt 1593 nőnél történt mammográfiás vizsgálat, náluk 113 rákot mutattak ki (2. csoport). A pathomorphologiai mutatók közül a 15 mm-nél kisebb invazív rákok száma és az axillaris nyirokcsomó-metastasisos esetek aránya x-tesztel vizsgálva szignifikánsan jobb volt az 1. csoportban, mint a 2.-ban ( $P < 0,01$ ). A 15 mm-nél kisebb rákokban a grade III tumorok arányában a két csoport között szignifikáns különbség nem volt. Baak és *mtsai*-nak módszerével meghatározott morphometriás prognosztikai index és a Nottingham prognosztikai index ugyancsak szignifikánsan jobb volt az 1. csoportban. Mann-Whitney-tesztel vizsgálva az előbbinél a  $p$  értéke 0,000003, az utóbbinál 0,000015. A számítások egyértelműen bizonyítják a szervezett területi mammográfiás lakossági emlőrákszűrés népegészségügyi jelentőségét is, ezért – más államok példájára – minél szélesebb körű bevezetésére kell törekedni Magyarországon is.

Bevezetés  
A szervezett lakossági emlőrákszűrés célja a breast cancer korai felismerése és a halálozási arányok csökkentése. A szervezett szűrés során a nők rendszeresen felhívóznak a szűrésre, és a szűrés során a rákok korai stádiumban kerülnek felismerésre, ami javítja a túlélési arányokat. A szervezett szűrés során a rákok morfológiai paramétereit is vizsgálják, ami segíti a prognosztikai értékelést.

**Kulcsszavak:** emlőrákszűrés, prognosztikai indexek

**Pathomorphological parameters of breast cancers detected by mammography with and without organised screening: a comparative study.** Some pathological findings and prognostic indices recorded in breast cancer cases, detected, on one hand, by a provider-initiated mammography screening program (Group 1), and, opportunistically, in self-referred symptomatic women (Group 2) on the other, are compared. In 8877 symptom-free women, aged 50–65 years, individually invited to attend the screening offered for the residents of the III., XII. and XIII. districts of Budapest, 67 cancer cases were detected (7.5 in 1000 screenees), in accordance with the cancer detection rate of the first, "prevalence" round of organised screening programmes. In the other group of 1593 symptomatic, self-referred women of the same age, 113 cancer cases were diagnosed by mammography. As far as the pathological parameters are concerned, the number of cases with invasive cancer less than 15 mm in diameter, and those with axillary nodes present was found to be significantly higher in the screened group as compared to the self-referred one ( $p < 0.01$ ). In "small" cancers (i. e. less than 15 mm in diameter), no significant difference was found in the proportion of histologic grade III tumours among the two groups. In screen-detected cancers both the morphometric prognostic index (as calculated by Baak et al.) and the Nottingham Prognostic Index (NPI) proved to be more favourable, as compared to those in the self-referred group. The  $p$ -value as determined by Mann-Whitney test was 0.000003 in the screened group, and 0.000015 in the other one. These findings provide convincing evidence in support of the public health importance of provider-initiated, organised mammography screening for breast cancer, therefore, the introduction on service basis of organised breast screening into the health care system in Hungary is strongly recommended by the authors.

**Key words:** breast screening, prognostic indices

\* A közleményben ismertetett vizsgálatok a Világbanki kölcsönből támogatott ESZM Projekt (3597-HU) Másodlagos Megelőzés alkomponense (1.13.) keretében történtek.

A szervezett szűrés fogalmát először 1986-ban a méhnyakrákkal kapcsolatban határozták meg (13) később – 1991-ben – az emlőrákra is kiterjesztették (2). A meghatározás értelmében egy bizonyos közigazgatási területen lakó valamennyi, életkora alapján veszélyeztetettnek te-



1. táblázat: A szervezett mammográfiás szűrésnél és a nem szervezett mammográfiás vizsgálatoknál felismert rákok morfológiai adatai az irodalmi adatokkal összehasonlítva

	Szűrővizsgálatok alapján végzett műtéteknél irodalmi adatok szerint	Saját szűrési anyagban	Szűrővizsgálat nélkül operáltaknál	p value
15 mm-nél kisebb invazív rákok aránya	50% felett	53,1%	33,0%	p<0,01
Grade III aránya 15 mm-nél kisebb cc-ban	30% felett	31,25%	11,76%	p<0,13
Metastasis az axillaris nyirokcsomókban	30% alatt	22,3%	42,1%	p<0,01

2. táblázat: A szervezett mammográfiás szűrővizsgálatoknál és az alkalmasszerűen végzett mammográfiás vizsgálatoknál felismert rákok prognosztikai indexek szerinti megoszlása

Prognózis	Szervezett szűrésnél felismert 67 rákos esetben	Alkalmasszerűen mammográfiára került 113 rákos esetben
<i>Nottingham index szerint</i>		
jó	27 betegnél – 40,29%	29 betegnél – 25,66%
mérsékelt	28 betegnél – 41,79%	47 betegnél – 41,59%
súlyos	12 betegnél – 17,91%	37 betegnél – 32,74%
<i>Baak és mtsai szerint</i>		
jó	26 betegnél – 38,80%	27 betegnél – 23,89%
bizonytalan	30 betegnél – 44,77%	52 betegnél – 46,01%
súlyos	11 betegnél – 16,41%	34 betegnél – 30,08%

kinthető személyt, erre a célra kialakított névre szóló behívási, visszahívási és követési rendszer segítségével meg kell vizsgálni (9). A szűrővizsgálat hatásosságának az az egyedüli elfogadott bizonyítéka, ha segítségével az adott daganat mortalitása az adott terület lakosságában számottevően csökken (9). Szervezett lakossági szűrőprogram ez idő szerint a cytológiai módszerrel végzett méhnyakrákszűrés és a mammográfiás emlőrákszűrés esetében bizonyított hatásosságú (5, 9, 22), ezért ezeknek integrálása javasolt az egészségügyi ellátásrendszerbe. A mammográfiás emlőrákszűrés részben szervezési, részben radiológiai, illetve cytopathológiai feladat. Az elmondottak szerint végzett mammográfiás szűrőprogram Világbanki céltámogatással 1995-ben indult meg Magyarország egyes modellterületein. Az elmúlt években több hazai közlemény is foglalkozott a szervezett emlőrákszűrés minőségi kontrolljával (18), a céllakosság behívásával, az adattárolást és kiértékelést lehetővé tevő számítógépes rendszerrel (16), az egységes radiológiai, ultrahangvizsgálati (7), cytológiai (21) és szövettani (25) leletezésekkel.

3. táblázat: A szervezett mammográfiás szűrővizsgálatoknál és az alkalmasszerűen végzett mammográfiás vizsgálatoknál felismert rákok közötti biometria eltérés

	Median	Alsó kvartilis	Felső kvartilis	P
<i>Nottinghami indexnél</i>				
szervezett szűrésnél felismert 67 ráknál	4,02	2,24	4,32	0,000015
alkalmasszerűen vizsgáltaknál felismert 113 ráknál	5,02	0,29	0,54	
<i>Baak és mtsai szerint</i>				
szervezett szűrésnél felismert 67 ráknál	0,48	0,29	0,54	0,000003
alkalmasszerű vizsgáltaknál felismert 113 ráknál	0,58	0,41	0,63	

A szervezett emlőrákszűrés eredményeinek ellenőrzése rendszeresen végzett retrospektív felmérésekkel történik (10, 18, 22). Ez részben a teljesítménymutatókat (résztvételi arány, visszahívási arány, szűréssel kimutatott rákesetek aránya), részben diagnosztikai mutatókat (szenzitivitás, specificitás, pozitív prediktív arány, intervallum daganatok aránya), részben a pathomorphológiai mutatókat (talált daganatok nagysága, nyirokcsomó-áttétes esetek száma, szövettani grade) és ezekkel szorosan összefüggő prognosztikai indexeket értékel.

Jelen közleményünkben a szervezett emlőrákszűrésen és az alkalmasszerűen vizsgálatra jelentkező, panaszmentes és nem panaszmentes nőkben felismert rákok pathomorphológiai paramétereit hasonlítjuk össze abból a célból, hogy bizonyíthassuk a szervezett emlőrákszűrés eredményesebb voltát.

Vizsgálati anyag és módszer

A bevezetőben említett cél megvalósításához először három emlőrákos betegcsoportot különítettük el.

i) A főváros III., XII. és XIII. kerületeiben szervezett lakossági szűrőprogram keretében az Országos Onkológiai Intézetben és a Szent János Kórházban 1995. március 1. és 1997. december 31. között mammográfiás szűrővizsgálaton résztvevő 8877, 50–65 év közötti tünet- és panaszmentes nőnél 67 szövettanilag is igazolt emlőrákos eset. [A vizsgálatok szervezésére, a leletek értékelésére, az adatrögzítésre, illetve ennek alapján a kiértékelő statisztikai vizsgálatok elvégzésére vonatkozóan előző közleményeinkre utalunk (5, 7, 16).]

A vizsgálatokon résztvevők két alkalommal voltak mammográfiás szűrővizsgálaton a szokásos kétéves időközönként. (A mammográfiás vizsgálatok nálunk természetesen negatív szűrővizsgálati eredmény esetén is két évenként ismétlődésekkel tovább folytatódnak, amíg a 65/66. életévüket be nem töltik.)



ii) 113, 50–65 év közötti emlőrákos nő, akik 1995-ben az Országos Onkológiai Intézet Radiológiai Diagnosztikai osztályán alkalomszerűen, panaszok miatt végzett 1593 mammográfiás vizsgálat eredménye alapján kerültek műtetre.

iii) 1997-ben az Országos Onkológiai Intézet Mammográfiás szűrőállomásán spontán, vagy munkahelyi „toborzás” révén mammográfiás vizsgálaton megjelent 524, ugyancsak 50–65 év közötti tünet- és panaszmentes nőben felismert 1 (egy!) emlőrákos eset.

A mammográfiás felvételek értékelését mindhárom csoportban két orvos egymástól függetlenül végezte [„kettős leolvasás” = double reading (8)], majd az eredményeiket megbeszélték, egyeztetették. Abban az esetben, ha a mammográfia kóros eltérés gyanúját vetette fel, további kiegészítő, tisztázó vizsgálatok történtek. Elsősorban ultrahangos módszerrel vezérelt aspiratiót végeztünk a kóros elváltozásból cytologiai vizsgálathoz; amennyiben ez nem volt lehetséges, vagy nem vezetett eredményre, akkor stereotaxiával vezérelt finomtű aspiratio, vagy core-biopsia következett.

Anyagunk első és második csoportjában nem szerepelnek azok az esetek, amelyekben a mammográfiás vizsgálat rosszindulatú betegségre utalt, azonban ezt megerősítő, vagy kizáró vizsgálatok – így a szövettani vizsgálatok eredménye – nem álltak rendelkezésünkre.

A tervezett összehasonlító értékelésbe az utolsó csoport az egyetlen rákos esete alapján nem volt bevonható, így a továbbiakban csak az első és második csoportot vettük figyelembe. Ebben a két csoportban

a) egyrészt a irodalomban javasoltak alapján (10, 11, 18, 22) – egyes pathomorphologiai adatokat hasonlítottunk össze, úgymint

i) a 15 mm-nél kisebb invazív rákok aránya

ii) a grade III tumorok aránya a 15 mm-nél kisebb tumorok között

iii) az axillaris nyirokcsomó-áttétes esetek aránya és a kapott eredményeknél a szignifikanciát  $\chi^2$  teszttel számítottuk ki (4)

b) másrészt morphologiai/morphometriás prognosztikai indexeket (MPI) (4) határoztunk meg az alábbi módszerekkel:

i) MPI *Baak és mtsai* szerint (3):

$$(0,3341 \times \text{MAI}^{1/2}) + (0,2342 \times \text{tumor nagysága cm-ben} - (0,7654 \times \text{nyirokcsomó-status})).$$

A képletben MAI = mitotikus aktivitási index, ami a tumor grade-et reprezentálja. A nyirokcsomó status 1, ha abban áttét van és 2, ha nincsen. A prognózis jó, ha számítás végeredménye 0,40 alatt van, „bizonytalan” 0,41–0,60 között és végül súlyos 0,60 felett.

ii) MPI az ún. Nottingham prognosztikai index (12) szerint: (tumor nagyság cm-ben  $\times$  0,2) + nyirokcsomó + szövettani grade. A nyirokcsomó status 1, ha nincsen áttét, 2, ha 1–3 nyirokcsomóban van metastasis és 3, ha 4-nél több az áttétes nyirokcsomó. Grade I = 1, grade II = 2, grade III = 3. A prognózis jó, ha számítás értéke 3,40 alatt van, „mérsékelt” 3,41–5,40 között és súlyos 5,41 felett.

A két betegcsoport prognosztikai indexeinek eredményét, mivel az indexek nem követik a normál eloszlást, Mann–Whitney-teszttel értékeltük (1, 4).

## Eredmények

Kiegészítő ultrahangos/cytologiai vizsgálat történt az első csoport 67 rákos betegéből nyolcnál, ebből a rák igazolódott hatnál és bizonytalan lelet miatt kettőnél core-biopsiára volt szükség, amivel a malignitás bizonyítható volt. A második csoport 113 betegéből ultrahangos/cytologiai vizsgálat történt tíznél, mindegyiküknél malignitásra utaló elváltozásokat találtunk, core-biopsiára tehát nem volt szükség. A szűrővizsgálatoknál felismert rákok aránya 7,5 ezrelék, ami megfelel az első, úgynevezett prevalencia-szűrésnél előforduló magasabb aránynak (15). (A további ún. incidencia-szűrésnél diagnosztizált emlőrákok aránya 4,0–4,5 ezrelék). A szervezett szűrővizsgálaton felismert 67 és a panaszok miatt műtetre került 113 emlőrakra vonatkozó morphologiai értékeket az 1. táblázatban mutatjuk be. Összehasonlításképpen feltüntetjük a vonatkozó irodalom szerint (6, 16, 20) elvárt értékeket.

*Baak és mtsai* (3), valamint a Nottingham-index (12) szerint végzett számítások eredményeit összehasonlítva megállapíthattuk, hogy azok csak a megadott értékek határainak közelében tértek el egymástól. A két módszerrel végzett számítások eredményeit a szervezett szűrővizsgálaton felismert 67 rákra és a 113 panaszok miatt mammográfiára került rákos esetre vonatkoztatva a 2., a Mann–Whitney-módszerrel végzett biometria számítás eredményét a 3. táblázatban tüntettük fel. A szűrővizsgálatoknál felismert rákos esetek prognosztikailag előnyösebb voltát nemcsak a százalékos megoszlás közötti különbség, hanem a Mann–Whitney-teszt igen kifejezett szignifikanciát jelentő p-értékei is bizonyítják.

## Megbeszélés

Az irodalom szerint a várható mortalitás csökkentésének kiszámításánál (22) a három leggyakrabban használt morphologiai prognosztikai tényező a tumor nagysága, az axillaris nyirokcsomó-status valamint a szövettani és/vagy nuclearis grade. Segítségükkel meghatározhatóak a prognosztikai indexek is. A *Baak és mtsai* szerinti MPI (3), valamint a Nottingham-index (12) eredményeinek összehasonlításánál megállapítottuk, hogy azok csak a megadott határértékekhez igen közeli értékeknél térnek el egymástól. Vizsgálataink egyaránt bizonyították, hogy mind a három prognosztikai tényezőt, mind a MPI-t tekintve, a szervezett mammográfiás szűrővizsgálatoknál, panaszmentes nőknél felismert daganatok prognosztikailag jóval kedvezőbbek, mint a nem szervezeten, panaszok miatt mammográfiás vizsgálatra kerülteknél kimutatott rákok hasonló értékei. A különbség a két csoport között szignifikáns. A prognosztikai faktorok száma természetesen jóval több, mint amit az általunk említett képletek használnak (11, 15, 24), de ezeket a faktorokat azért tartjuk fontosnak, mert minden egészségügyi intézményben a rutin pathologiai munka során kiszámíthatóak.

A szűrővizsgálatok egyik fontos jelzője az intervallum rákok száma is, de ezzel részletesebben nem foglalkozhatunk, mert pontos számuk jelenleg Magyarországon meghatározhatatlan. Abban az esetben, ha a mammográfiás szűrővizsgálatot végző csoport által negatívnak mi-



nősitettél egy év múlva kimutathatóvá válik a carcinoma, ezt a munkacsoport csak akkor tudja meg, ha az újabb vizsgálat is ugyanott történik, ahol az első. Abban az esetben, ha nem, akkor gyakorlatilag nincsen lehetőség arra, hogy erről az első vizsgálatot végző team tudomást szerezzen. Ennek a kérdésnek az lenne a megoldása, ha egy nagyobb területen (pl. Budapesten) az egészségügyi intézményekben operált emlőrákos betegek szövettani leletei egy közös adatbankban tárolódhatnának, illetve a szervezés alatt álló Országos Rákregiszter megfelelően működne. Ennek segítségével mód lenne arra, hogy az intervallum rákokra fény derülhessen. Így retrospektív képelemzéssel az is eldönthető lenne, hogy diagnosztikus tévedés történt-e, vagyis az előző vizsgálatnál már meglévő rák maradt észrevétlenül, vagy az előző vizsgálatnál az eredmény negativitása utólag is helyesnek bizonyult, tehát valódi intervallum rákról beszélhetünk. Ezért, ameddig egy központi adattárolás nem valósul meg, addig minden, az intervallum rákra vonatkozó adat csak megközelítő becslésnek, de nem valódi ténynek fogható fel. Az intervallum rákok pontos meghatározhatóságának hiánya és a betegkövetés más hiányosságai miatt nem szerepel munkánkban a szenzitivitás sem.

A mammográfiás vizsgálat alapján rosszindulatú daganat gyanúját, vagy biztos tényét állapíthatjuk meg. A gyanús eseteken további vizsgálatokat végzünk. Ezek között az első az ultrasonographia, amely egymagában ugyan emlőrákok viszonylatában szűrésre nem alkalmas (23), de a segítségével végzett vékonytű aspiratio utáni cytologiai vizsgálat már megbízható eredményűnek tekinthető, ha a következő értékeket eléri: abszolút szenzitivitás 60%-nál nagyobb, komplett szenzitivitás 80%-nál több, specificitás 60% felett van, az álnegatív arány 5%-nál, és az álpozitív pedig 1%-nál kisebb (19). Amennyiben a cytologiai vizsgálat sem jutunk eredményre, akkor core-biopsia, vagy sebészi excisio végzendő.

Ez a többtényezős vizsgálatómódszer azonos az emlődiagnosztikában az 1970-es évek közepén külföldön (14) és nem sokkal később Magyarországon (20) kialakult „triplet” diagnosztika elvével.

Adatainkból kitűnik, hogy a pathologiai vizsgálatok alapján bizonyított eredményesség szignifikánsan jobb a területileg szervezett lakossági mammográfiás szűrésnél, mint a véletlenszerűen végzett vizsgálatoknál. A szervezett lakosságszűrés jó eredményeinek alapján valószínűsíthető a későbbi mortalitás csökkenése is. A panaszmentesen, nem szervezeten, hanem önkéntesen mammográfiás szűrővizsgálatra jelentkezőknél – mint azt a harmadik vizsgálati csoportunk is bizonyítja – a megkívánt eredmény nem érhető el, tehát nem is minősíthetjük korszerű szűrésnek. Ugyancsak nem szűrés az alkalmasszerű orvosi vizsgálat alapján mammográfiára irányított panaszmentesek (pl. hormonpótló kezelésben részesülő postmenopausás nők), vagy egy-egy munkahelyről jó-rossz szervezés alapján mammográfiára kerülők vizsgálata sem. Ezek az ún. „opportunistikus szűrés” hasznosak lehetnek az egyén számára, de ezekkel a lakosság emlőrákos mortalitásának csökkenése nem érhető el.

A programunkban leírt elvek alapján, egy földrajzi egységben végzett mammográfiás lakossági szűrőviz-

sgálatokról már beszámoltak Magyarországon (17), de az ország több helyén, azonos elvek alapján, egyidőben végzett szervezett lakossági emlő(rák) szűrővizsgálatok csak most történnek először országunkban a Világbanki kölcsönből támogatott ESZM Projekt alapján. A szervezett lakossági emlőszűrő vizsgálatok csak akkor vezethetnek eredményre, ha a szervezőkből, háziorvosokból, radiológusokból, cytopathologusokból és sebészekből álló team minden tagja egyforma odaadással dolgozik a cél érdekében.

**IRODALOM:** 1. Armitage, P.: Statistical methods in medicinal research. Blackwell Scientif. Publ. Oxford-Edinburgh 1971. p. 398. – 2. Austoker, J.: Organisation of national screening program. Br. Med. Bull. 1991, 47, 416–426. – 3. Baak, J. P. A., Van Dop, H., Kurver, P. H. J. és mtsa: The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer. Cancer, 1985, 56, 374–382. – 4. Bland, M.: An introduction to medical statistics. (Oxford Medical Publications) Oxford Univ. Press, Oxford, 1988, p. 217, p. 241. – 5. Bodó M., Döbrössy L., Liszka Gy. és mtsai: Rákszűrés Magyarországon: modellprogramok világbanki támogatással. Orv. Hetil., 1997, 138, 1801–1804. – 6. Canzonieri, V., Monfardini, S., Carbone, A.: Defining prognostic factors in malignancies through image analysis. Eur. J. Cancer, 1998, 34, 451–458. – 7. Demeter J., Huber L., Liszka Gy. és mtsai: Mammographias lakosságszűrés a Szent János Kórházban. M. Onkol., 1998, 42, 121–123. – 8. Deans, H. E., Everington, D., Cordiner, C. és mtsai: Scottish experience of double reading in the National Breast Screening Programme. Breast, 1998, 7, 75–79. – 9. Döbrössy L.: Emlőszűrés: a szakterület mai állása. M. Onkol., 1998, 42, 11–13. – 10. Duffy, S. S., Tabar, L., Fagerberg, G. és mtsai: Breast screening, prognostic factors and survival – results the Swedish two country study. Br. J. Cancer, 1991, 64, 1133–1138. – 11. Eckhardt, S., Badellini, F., Murphy, G. P. Z.: UICC meeting on breast cancer screening in pre-menopausal women in developed countries. Int. J. Cancer, 1994, 56, 1–5. – 12. Haybittle, J. L., Blamey, R. W., Elston, C. W. és mtsai: A prognostic index in primary breast cancer. Brit. J. Cancer, 1982, 45, 361–366. – 13. IARC and UICC Project Group on the evaluation of screening programmes for Cancer Report: screening for cervical cancer. Hakama, M., Miller, A. B., Day, N. E.: Screening for cancer of the uterine cervix. pp. 289–290. IARC Scientific Publications. No. 76. Lyon (1986). – 14. Johnsen, C.: Breast disease. A clinical study with special reference to diagnostic procedures. Acta Chir. Scand., 1975, 454, 1–108. – 15. Kahan Zs., Bordás P.: Emlőrák – ma. Springer Kiadó, Budapest, 1996. 49. old. – 16. Kék L., Liszka Gy., Petrányi Á. és mtsai: Mammographias szűrőállomásokhoz telepített analógiai munkahely adatkezelése. M. Onkol., 1988, 44, 109–120. – 17. Péntek Z., Balogh J., Futár R.-né és mtsa: Tapasztalatok emlőrák lakosságszűrésben mammographias és klinikai módszerrel. Orv. Hetil., 1974, 115, 1707–1709. – 18. Péntek Z., Egyed Zs.: Mammográfiás emlőrák-szűrővizsgálat minőségbiztosítása és teljesítmény-ellenőrzése. M. Onkol., 1998, 42, 105–107. – 19. Sloane, J.: Cytopathology guidelines. In: European guidelines for quality assurance in mammography screening. Ed.: De Wolf CJM-Perry NM. 2nd edition, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996, II.-B-8. – 20. Svastits E., Liszka Gy., Bodó M.: Klinikai vizsgálat, mammographia és aspirációs cytologia együttes alkalmazása az emlőbetegség kórismézésében. Orv. Hetil., 1981, 122, 1375–1376. – 21. Szerján E., Tóth V., Sági Z. és mtsa: Mammográfiás emlőszűrés citopatológiája. Javaslat egységes citológiai besorolásra. M. Onkol., 1988, 42, 15–16. – 22. Tabar, L., Fagerberg, G., Chen, H. H. és mtsai: Efficacy of breast cancer screening by age. Cancer, 1995, 75, 2507–2517. – 23. Teh, W., Wilson, A. R. M.: The role of ultrasound in breast cancer screening. A Consensus Statement by the European Group for Breast Cancer Screening. Eur. J. Cancer, 1998, 34, 449–450. – 24. Tóth J., Sági Z.: Az emlőrák prognózisát befolyásoló markerek. LAM, 1993, 3, 220–223. – 25. Tóth V., Szerján E., Sági Z. és mtsa: Mammográfiás emlőszűrés pathológiája. Javaslat egységes szövettani leletező forma alkalmazására. M. Onkol., 1998, 42, 125–127.

(Liszka György dr., Budapest 114, Pf 21. 1525)



## Szív- és keringési betegségek

**Miként befolyásolja az orvosokat a beteg neme és származása szívkatéteres vizsgálat ajánlásánál.** Schulman, K., Berlin, J., Harless, W. és mtsai (Clinical Economics Research, Unit, Georgetown University Medical Center 2233 Wisconsin Ave, NW, Suite 440, Washington DC 20007, USA): *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 618–626.

Az USA-ban készített epidemiológiai felmérések különbségeket mutattak a cardiovascularis vizsgálatok alkalmazásában a betegek származása és neme alapján. Néhány tanulmány szerint a feketebőrűek, ill. a nők kisebb valószínűséggel kerülnek katéterezésre, mint a fehérbőrűek, ill. a férfiak, ha kórházba kerülnek mellkasi fájdalommal. A származás szerinti különbségeket magyarázhatjuk financiai és szervezési korlátokkal, a klinikai kép, ill. a betegek preferenciáinak különbségeivel és azzal, hogy a páciensek eltérő módon jutnak kontaktusba az invazív cardiovascularis szolgáltatást nyújtó intézményekkel. A nemi hovatartozás befolyása adódhat abból, hogy a belgyógyászok másképpen ítélik meg a tüneteket férfiak, ill. nők esetében, a betegek a kórfolyamat progressziójának különböző mértékénél jelentkeznek kezelésre, illetve nőknél hiányoznak a cardiovascularis betegségekre vonatkozó szélesebbkörű kutatási eredmények. Jelen tanulmány szerzői azt vizsgálták, mennyire felelősek az orvosok direkt módon a terápiás javaslatok fajok és nemek szerinti különbségeiért.

A felmérés számára készített multimédia program – amelyet 720, az alapellátásban dolgozó belgyógyász tekintett meg – tartalmazott videón rögzített interjúkat a mellkasi panaszokkal bíró betegekkel, szöveges részt a klinikai adatokról (származás, nem, életkor, laborértékek, EKG, a fájdalom típusa, talliumos terheléses vizsgálat eredménye stb.), valamint egy kérdőívet, amely lehetővé tette az orvosoknak a páciensek személyiségjegyeiről alkotott véleményének a rögzítését és a további kivizsgálásra tett javaslatok felmérését. A klinikai

tünetek előadása során adódó eltérések, valamint a különböző szocioökonómiai helyzetből fakadó hatások kiszűrése végett a betegeket színészek jelenítették meg azonos forgatókönyv szerint, azonos öltözetben és a képernyőn szerepeltek az azonos foglalkozásra és biztosítási típusra vonatkozó adatok is. A kérdőív első részében az orvosnak jellemeznie kellett a hypothetikus beteg által előadott mellkasi fájdalom típusát, meg kellett becsülnie a significans coronariastenosis valószínűségét a terheléses vizsgálat eredményének ismerete előtt, ill. után, valamint döntenie kellett, hogy beutalja-e a beteget katéteres vizsgálatra. A második részben véleményt kellett formálnia a beteg emocionális, intellektuális, kommunikációs tulajdonságairól, mivel ezen faktorokat tartják prediktívnek a beteg compliance-ét illetően.

Az eredmények statisztikai elemzése nem mutatott különbségeket a mellkasi fájdalom megítélésében a betegek nemét és faji hovatartozását figyelve. A belgyógyászok becslése a coronariabetegség valószínűségére, függött a betegek nemétől, korától, rizikófaktoraitól és a mellkasi fájdalom jellegétől. E különbségek megfeleltek a koszorúérbetegség ismert prevalenciájával az egyes betegcsoportokban (idősebbeknél gyakoribb, mint fiataloknál stb.). Mindazonáltal a terheléses vizsgálatok eredményeinek ismerete nélkül adott becslések magasabbak voltak a várható értékeknél. Ezen megfigyelés egybevágott más tanulmányokéival, miszerint létezik egy tendencia belgyógyászok körében a coronariabetegség valószínűségének túlbecslésére. A belgyógyászok észrevételei a páciensek személyiségének jellemzőiről a vizsgált 10 kategória közül 7-ben mutatnak significans összefüggést a nemi és faji hovatartozással. A betegek viselkedését, együttműködését vizsgáló kérdéskörökben pedig a 6 kategória közül 4-ben találtak significans különbséget a felállított 4 csoport között (feketebőrű férfi, feketebőrű nő, fehérbőrű férfi, fehérbőrű nő). A terheléses vizsgálat elrendelésénél nem találtak különböző rátákat a betegek neme, ill. származása alapján. A sta-

tisztikai analízis szerint az orvos döntése, hogy adjon-e beutalót szívkatéterezésre, significans összefüggésben állt a páciens nemi és faji hovatartozásával: férfiak, illetve fehérbőrűek nagyobb valószínűséggel kaptak beutalót, mint nők, ill. néger. E két változó interakcióját tekintve pedig úgy tűnt, hogy a referenciaként szolgáló fehérbőrű férfi populációhoz képest a színesbőrű nők csoportjában significansan kisebb a beutalás valószínűsége. Ezen végkövetkeztetések akkor sem változtak meg, ha a statisztikai számításokba beépítették a betegek személyiségjegyeiről és a betegség becsült valószínűség értékeiről gyűjtött információkat is. Ez az eredmény, miszerint az orvosokat az invazív cardiovascularis procedúrák tervezése során befolyásolja a beteg neme és származása a klinikai képtől függetlenül, az orvosok elfoglaltságát igazolja. Az elfoglaltság adódhat nyílt előítéletekből, de valószínűbb, hogy tudatalatti percek következménye: a betegnek egy adott csoporthoz való tartozása automatikusan aktivál egy kulturális sztereotípiát az orvos emlekezetében.

*Apor Astrid dr.*

## Sebészet

**Emlőrák kezelése után kialakult lymphoedema kezelésében hatástalan a kumarin.** Loprinzi, C. L. és mtsai (Mayo Clinic, 200 First St., SW, Rochester, MN 55905, USA): *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 346–350.

A szerzők Casley-Smith és mtsai által készített 1993-as tanulmányt kívánták jóval nagyobb esetszám alapján megerősíteni. A szerzők akkor 31, postmastectomiás lymphoedema és 21, lábszáron kialakult lymphoedema kapcsán bizonyították, hogy a kumarin kedvező hatású, serkenti a proteolízist a szöveti makrofágok stimulálásán keresztül. A betegekben csökkentette a fájdalmat és a diszkomfortérzést, ritkábban alakult ki cellulitis és lymphangitis a használatkor.

A szerzők 140 betegben, emlőrák kezelése után kialakult lymphangitist próbáltak kumarinnal kezelni. A betegek 6 hónapon keresztül napi kétszer 100 mg kumarint vagy placebót kaptak, illetve a következő 6 hónapban



a két szert megcserélték. A betegek a két kezelési periódus végén egy kérdőívet töltöttek ki karduzadás, nyomásérzés, kar nehézség-érzése, illetve mozgatóképeség csökkenéséről. Ezen kívül standard pontokban mért karkörfogatok alapján meghatározták a kar térfogatát is.

Összehasonlítva a két kezelési periódust, nem volt jelentős eltérés a kartérfogatok között, a beteg és az ellenoldali egészséges kar egymáshoz viszonyított térfogati aránya között, a standard helyeken mért karkörfogatok között, sőt a 6 hónapos placebóval kezelt periódus alatt a kartérfogat átlagban 21 mm-rel, míg a kumarin használatakor átlagban 58 mm-rel nőtt. A kérdőívek alapján sem mutatkozott lényeges eltérés. A betegek 15%-a jelzett közepes vagy jó hatást a kumarin használata alatt, míg 10%-a volt elégedett a placebóval. Ugyanakkor a betegek 6%-ában okozott a kumarin legalább 2,5-szeres szérumszint emelkedést, ami a hepatotoxicitásra utal. Egy betegben sárgaság is kialakult, 330 mikromol/l-es szérumszinttel.

Elmondható tehát, hogy ezen tanulmány alapján a kumarin nem csökkenti a lymphoedemát, ugyanakkor gyakrabban okoz hepatotoxicitást, mint azt korábban feltételezték.

iff. Romics László dr.

## Szív- és érsebészet

**Intracoronariás stentek.** Gandhi, M., Dawkins, K. D. (Wessex Cardiothoracic Centre, Southampton, University Hospital, Southampton, SO16 6YD, Anglia): BMJ, 1999, 318, 650–653.

A stentek rozsdamentes acél ötvözetekből készült flexibilis endovaszkuláris protézisek, melyek az intimába ágyazva fémhálóként tartják nyitva az ér lumenét. A dilatációra használt ballon külső felszínére applikálva tetszés szerinti helyre pozicionálhatók és a ballon felfújásakor ágyazódnak az ér falába. A coronaria-rendszerben általában 3–3,5 mm átmérőjűek és 8–20 mm közötti hosszúságúak kerülnek felhasználásra. Az első PTCA-ra 1977-ben került sor, majd széles körű elterjedésével egyidőben nyilvánvalóvá váltak a módszer hátrányai: az akut occlusiohoz vezető dissectio és a ké-

sői magas restenosis arány. Ezen probléma megoldására fejlesztették ki a stentek több generációját és az első stentimplantációról szóló közlésre 1987-ben került sor (1).

**Indikáció:** A stentbeültetés indikációja szinte kizárólag angiográfiás kritériumokon alapul (dissectio, recoil stb.). Az utóbbi években erőfeszítések történtek az angiográfiás képnél pontosabb, a funkciót szem előtt tartó diagnosztikai módszerek bevezetésére, melyek közül az intracoronariás Doppler-módszerrel meghatározott „coronary flow reserve” (2) és az intracoronariás nyomásmérésen alapuló „fractional flow reserve” (3) emelhető ki.

A stentimplantációval kiegészített PTCA eredményeinek összehasonlítása a natív PTCA-val. A stentimplantáció kulcskérdése, hogy a natív PTCA-nál hatékonyabb és tartósabb kezelési mód-e. A stentimplantáció rövid távú eredményeit nem lehetett megkérdőjelezni, valószínűleg ez vezetett ugrásszerű elterjedéséhez is. Azonban a hosszú távú eredmények értékelése nem ilyen egyértelmű. 1994-ben már rendelkezésre álltak az első prospektív, randomizált tanulmányok, melyek közül a szerző a Benestent I. II és a STRESS vizsgálatot említi. Mindkét tanulmány natív erek (>3 mm) de novo, izolált szűkületei esetében vizsgálta a stentimplantáció hatását és a natív PTCA-val összehasonlítva szignifikáns javulást lehetett kimutatni a 6 hónapos eseménymentes túlélés (Benestent: 70,4%/79,9%), az egy éves eseménymentes túlélés (Benestent: 68,5%/76,8%, STRESS: 71,5%/80,3%) tekintetében. Kevésbé meggyőző, de tendenciájában hasonló eredmények érhetők el a vénás graftok szűkületeinek PTCA-ja során is. Sajnos a szerző nem tér ki a restenotikus szűkület (REST trial), a totális krónikus occlusio rekanalizációja során végzett tanulmányokra (SICCO, SPACTO, GISSOC, STOP, CORSICA), melyek szintén e speciális indikációk alapján beültetett stentek hatékonysága mellett szólnak. A fenti vizsgálatok összegzése alapján úgy tűnik, hogy a stentimplantáció a PTCA rövid távú eredményét egyértelműen, a hosszú távú eredményt kevésbé, de szignifikáns mértékben javítja.

**Stentthrombosis és thrombocytággregáció-gátló kezelés.** A stentimplantációt követő 7–10 nap körül a betegek 0,8–3%-ában alakul ki sub-

acut stentthrombosis, mely myocardialis infarctushoz, esetenként halálhoz is vezethet. Ezt megelőzendő a stentimplantáció korai időszakában aspirin, heparin, dipyridamol, dextrán, majd ezt követően warfarin kerültek alkalmazásra, melyek azonban nem hozták meg a kellő eredményt, nagy és kontrollált tanulmányok szerint a subacut reocclusio ráta 3,5% maradt. Az utóbbi 3 évben a K-vitamin antagonisták lekerültek a terápiás palettáról és az antikoaguláns kezelés helyett a thrombocytággregáció-gátló kezelés került előtérbe. Az áttörést az aspirin és ticlopidin kombináció bevezetése hozta meg, mely a subacut stent occlusio rátát 0,8%-ra csökkentette. A glycoprotein IIb/IIIa gátlók bevezetése (abciximab) – különösen non-Q és Q myocardialis infarctusban tovább csökkentette a szövődmények számát, azonban áruk (kb. 250 000 Ft) jelenleg még nehezíti széles körű elterjedését és a költség-hatékonyság számítások csak a hosszú távú követési adatok feldolgozása után lehetségesek. A kórházból való távozás után, a jelen gyakorlat szerint a ticlopidin kezelés legalább egy hónapig való folytatása, a dohányzás elhagyása és a szérumszint beállítása javasolt. A szerző a totális éhgyomri koleszterin szint 5,2 mmol/l alá való csökkentését jelöli meg célként, azonban más vélemény szerint a terápia szükségességét az éhgyomri LDL koleszterin érték alapján javasolt meghatározni és az LDL szintet 2,6 mmol/l-re kell csökkenteni. Mi ez utóbbi elvet valljuk.

**Hosszú távú követés.** A stentimplantációval elért, a natív PTCA-val összehasonlítva jobb és tartósabb eredmények egyéves követés során is fennállnak. Azonban a tanulmányok során követett betegek nem feltétlenül reprezentálják a mindennapi gyakorlatot. Heterogénebb populációban a stentimplantációval elért eredmények, lehet hogy kevésbé jók (4). A rendelkezésre álló adatok alapján a stentimplantáción átesett betegek 17–39%-a igényel ismételt revaszkularizációt 2 éven belül, azonban ezen adatok fenntartással kezelendők, illetve elavultnak tekinthetők, mert a stentimplantáció korai időszakából származó betegcsoportokon alapulnak, amikor is a beültetés indikációja leggyakrabban bailout szituáció, restenosis, vagy graftstenosis volt



és a betegek thrombocytaaggregáció-gátló kezelés helyett antikoaguláns kezelést kaptak. Így a thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel kiegészített stentimplantáció hosszú távú eredményei heterogén populációban még nem állnak rendelkezésre.

*Stentimplantáció acut myocardialis infarctusban.* A primer PTCA + stentimplantáció acut myocardialis infarctusban való alkalmazhatóságát illetően a közlemény nagyon visszafogottnak tartható. Elsősorban a PAMI trial (5) kritikáján alapul, elfogadva, a tényt (ami egyébként a PAMI trialt értékesíti), hogy a vizsgálatban résztvevőknél primer PTCA + stentimplantációval 60%-os mortalitáscsökkenést lehetett elérni a hospitális szakban, illetve a halál és a reinfarctus tekintetében – mint composite végpont – a trombolízissel kezelt csoporttal összehasonlítva a 6 hónapos követési időszakban 49%-os csökkenés mutatkozott. A közlemény felhívja a figyelmet arra, hogy a multicentrikus tanulmányok eredményei nem extrapolálhatók egyértelműen a mindennapi klinikai gyakorlatra, hiszen a PTCA + stentimplantációval elért mortalitáscsökkenést igazoló eredmények nagyon magasan képzett speciális intézetekben születtek, egyértelműen szelektált betegcsoportokban és a nem klinikai szintű intézetekben a fenti eredményeket esetenként nem lehetett reprodukálni (6). Így további vizsgálatok eredményeihez köti a módszer értékét acut myocardialis infarctusban. Ez azonban valószínűleg centrumonként értékelendő álláspont, saját anyagunkban meglepően jó mortalitási eredményeket (<3%) sikerült elérni (7). Ez a konzervatívnak tartható nézet nem is ad teljes képet, hiszen a primer PTCA acut infarctusban, mint módszer, részben már elfogadottnak tartható „evidence based” alapokon nyugszik, utalok itt az acut myocardialis infarctusban végzett primer PTCA (stentimplantáció nélkül) kiterjedt irodalmára. Tíz prospektív randomizált tanulmány metaanalízise alapján (8, 9) primer PTCA-val stentimplantáció nélkül is (megelőző lízis kezelés nélkül) a TIMI 3-as flow gyakrabban állítható helyre, csökken a mortalitás, a reinfarctus és a stroke a trombolízis kezeléssel összehasonlítva. A szerző e mellett következtetéseit egy „preliminary study”-ra alapozza, a PAMI trial-

ra, melyet már sok, alapos nagyobb prospektív tanulmány követett, melyek vagy már befejeződtek, vagy még folyamatban vannak. Trombolízis kezeléssel a terápia ideje alatt, 55%-ban érhető el TIMI 3 flow, míg PTCA-val 90% feletti a sikerarány. Legalább nyolc nagy tanulmány készült el, illetve van folyamatban, mely az acut myocardialis infarctus primer kezelésében a ballondilatáció plusz primer stentimplantáció helyét hivatott meghatározni: GRAMI, PASTA, ESCOBAR, FRESCO, PRISAM, STENTIM 2, BESSAMI, CADILLAC, melyek közül a GRAMI (10), PASTA, ESCOBAR, FRESCO végső eredményei rendelkezésre állnak. Meggyőző eredményeik alátámasztják, a primer PTCA + stentimplantáció hasznosságát a csak primer PTCA-val összehasonlítva. Az azonban nem vitatható, hogy az országosan regisztrált adatok alapján készült tanulmányok nem mutatnak ennyire egyértelmű képet, mely szükségessé teszi a további randomizált tanulmányok szervezését, meghatározandó a betegek azon szubcsoportját, melyeknél a legnagyobb haszonnal jár a primer PTCA + stentimplantáció.

Ár. A társadalombiztosítás oldaláról nézve a stentimplantáció költség-hason adatai nem állnak rendelkezésre és értékelhető számításra valószínűleg a klinikai alkalmazás gyors változása miatt nem is lehet számítani a közeljövőben.

A jövő lehetőségei. Szelektált egyérbetegség esetén a PTCA a coronaria bypass műtéttel egyenértékű (11) és a gyógyszeres kezelésnél hatékonyabb módszer az angina pectoris megszüntetésében. A többérbetegség tekintetében coronaria bypass műtét és a PTCA összehasonlítására több tanulmány is folyamatban van (ARTS, SIMA, SOS), melyek eredményei még nem állnak rendelkezésre. A PTCA töretlen fejlődésének a coronaria intervenciót követő restenosis azonban úgy tűnik, gátat szab. A natív PTCA-t követő restenosis kettős mechanizmus következtében jön létre: a recoil és az ér geometriai remodellálódása az egyik faktor, az intima hyperplasia (a simaizomsejt-migráció és alapállomány-termelés következtében) a másik. Stentimplantációval a remodelling és a recoil megszüntethető, viszont feltételezhető, hogy a stentimplantáció az intimaproliferációt fokozza. Az instent restenosis megakadályo-

zására többirányú próbálkozás folyik. Alkalmaztak radioaktív stenteket, rekombináns endothelialis növekedési faktort a stent endotelializálódásának meggyorsítására, génterápiát és lokális gyógyszereket, azonban ezek egyike sem váltotta még be a hozzá fűzött reményeket. Az instent restenosis mellett további kérdések és kétértelműségek merülnek fel a hagyományos stentek alkalmazhatóságát illetően a diffúz, hosszú érszakaszok esetén, diabetesben stb. A szerző véleménye szerint nagyon valószínű, hogy a hagyományos fém stentek helyett új módszer fog kialakulni, mely hatékonyabb és tartósabb eredményt ad.

Végül is az alábbi összegző megállapításokat emeli ki a közlemény: Az intracoronariás stentek növelik az ér átmérőt, kitámasztják az intima flapet, csökkentik a recoil és csökkentik a vascularis remodelling kialakulásának lehetőségét, szélesebb és simább coronarialument biztosítva, mint a PTCA önmagában.

A coronaria angioplasztika esetek 50–90%-ában történik elektív stentimplantáció, mely javítja az angiológiai és klinikai eredményt stabil és instabil angina pectoris esetén, csökkentve az ismételt intervenció szükségességét.

Folyamatban vannak azon randomizált tanulmányok, melyek stabil és instabil angina pectoris esetén, többérbetegségben, a coronaria bypass műtét és stentimplantáció hatékonyságát hasonlítják össze.

Az összegző megállapítások közül az utolsó „Az acut myocardialis infarctusban történő stentimplantáció haszna még bizonyításra vár, szelektált esetekben, amikor a trombolízis kontraindikált, vagy sikertelen, javasolható” minden valószínűség szerint át fog értékelődni.

[Ref.: Az utóbbi öt évben drasztikus növekedés figyelhető meg a PTCA (percutan transluminaris coronaria angioplastica) során felhasznált stentek számát és fajtáját illetően az egész világon, így hazánkban is. Összefoglaló közlemények, tanulmányok, könyvek jelennek meg, melyek célja, hogy átfogó képet adjanak a stentimplantációról, mint a ballondilatáció mellett talpon maradt és széles körben elterjedt revaszkularizációs kiegészítő technika jelen állásáról, mely nem minden ellentmondástól mentes. Ezen összefoglalók egyike referált közlemény,



mely a bizonyított orvostudomány elveire alapozva tekinti át a stentimplantáció robbanásszerű terjedésének okait és használatának jelenlegi korlátait. Négy tömör mondatban összegzi a szerző az általa kiemelten fontosnak tartott megállapításokat, mely azonban kommentárta szorul.]

**IRODALOM:** 1. Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V. és mtsai: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 701–706. – 2. Higano, S. T., Lerman, A., Garratt, K. N. és mtsai: Assessing coronary flow physiology with intracoronary Doppler following coronary interventions. *J. Interv. Cardiol.*, 1996, 9, 163–173. – 3. Pijls, N. H. J., Van Son, J. A. M., Kirkeeide, R. L. és mtsai: Experimental basis of determining maximum coronary myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after PTCA. *Circulation*, 1993, 87, 1354–1367. – 4. Schwartz, L., Blew, B., Bui, S.: Intracoronary stent placement for coronary artery disease (letter). *Lancet*, 1997, 350, 113–114. – 5. Grines, C. L., Browne, K. F., Marco, J. és mtsai (for the PAMI study group): A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 673–679. – 6. Every, N. R., Parsons, L. S., Hlatky, M. (for the myocardial infarction triage and intervention investigators): A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1253–1260. – 7. Apró, D., Lupkovics, G., Motyovszki, Á., és mtsai: Coronary angioplasty and bailout stenting in critically ill patients with acute myocardial infarction (abstract). *Lancet*, in press. – 8. Michels, K. B., Yusuf, S.: Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview of the randomized clinical trials. *Circulation*, 1995, 91, 476–485. – 9. Weaver, W. D., Simes, R. J., Ellis, S. G. és mtsai: Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*, 1997, 278, 2093–2098. – 10. Apró D.: GRAMI trial referátum. *Cardiologia Hungarica*, 1999, 1, 31–32. – 11. Pocock, S. J., Henderson, R. A., Rickards, A. F. és mtsai: Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet*, 1995, 346, 1184–1189.

Apró Dezső dr.

#### Kommentár

Szívsebészként néhány mondatos hozzáfűzni valóm, véleményem a következő: A coronaria stentek a terápiás koszorúér-katéterezéseket nem egyszerűen csak biztonságosabbá tették, hanem jelentősen csökkentették a

szívsebészeti háttér biztosítási tevékenységet, amely egyben azt is jelenti, hogy jelentős szívsebészeti kapacitásokat szabadított fel a PTCA-t végzők környezetében. Magyarországon különös jelentőséggel bírhat a stentek szakszerű és biztonságos alkalmazása azokban az esetekben, amikor szívsebészeti háttér nélkül végeznek diagnosztikus, illetve terápiás koszorúér-beavatkozásokat. Fenti mondatban eredményeimet is megfogalmaztam: Magyarországon meg kellene duplázni a hemodinamikai laboratóriumok számát, hogy jelentős haladást érjünk el a koszorúér-betegség gyógyításában.

Papp Lajos dr.

## Neurológia

**Kolinészteráz gátlás az Alzheimer-kór kezelésére: a Tacrine-nal szerzett tapasztalatok metaanalízise.** Qizilbash, N., Whitehead, A., Higgins, J. és mtsai (Cochrane Dementia Group, Dept. of Clinical Geratology, University of Oxford, Anglia): *JAMA*, 1998, 280, 1777.

A metaanalízis olyan eljárás, ahol az elemezni kívánt jelenséget a vizsgáló nem közvetlenül tanulmányozza, hanem mások munkáit utólag áttekintve, közvetve kísérel meg következtetni az ezekben rejlő mélyebb összefüggésekre.

Nawab Qizilbash és mtsai *JAMA*-ban publikált munkája arra a kérdésre kívánt választ adni, hogy a kolinészteráz gátló Tacrine gyógyszerrel végzett kezelések milyen eredménnyel jártak Alzheimer-kóros betegeken.

Munkájukban azokat a tanulmányokat használták fel, melyekben a Tacrine-t több, mint 1 napig, randomizált eljárással, kettős-vak vizsgálatban adták és amelyek 1996. január 01. előtt befejeződtek. Adataikat a Cochrane Dementia Group nyilvántartásából állították össze.

Összesen 12 vizsgálat adatait elemezték, melyek 1984 Alzheimer demenciában szenvedő egyén kezelési eredményeit tartalmazták.

Vizsgálták, hogy a kezelés 12. hetében hogyan alakult betegek szellemi tevékenysége. A Tacrine-t szedők a Mini Mental Tesztben (MMT) 0,62 ponttal magasabb teljesítményt nyújt-

tottak, mint azok, akik ez idő alatt placebót kaptak. Míg ez utóbbiak 12 hét alatt 0,50–1,00 pont közötti romlást mutattak, a kezelték 0,12 pont javulás és 0,38 pont romlás között teljesítettek. Lényegében hasonló eredményről tanúskodott a Globális Klinikai Benyomás változását leíró mutató is, mely a Tacrine-t szedőknél 1,58 ponttal magasabb értéket mutatott, mely eredmény statisztikusan – hasonlóan a MMT-hez – szignifikáns.

Érdekesen alakult ugyanakkor más tesztek eredményeinek összehasonlítása. Azt találták, hogy az elbútlás előrehaladása mértékének a betegek magatartására gyakorolt mutatójában nem volt szignifikáns különbség a Tacrine-nal és placebóval kezelt betegek között.

Szerzők az összefoglalásban megállapítják, hogy a Tacrine kis mértékben, de statisztikailag szignifikánsan csökkenti a kognitív hanyatlást Alzheimeres betegeken 3 hónapos adás során, de ugyanakkor jelentősen nem befolyásolja sem a betegek viselkedési zavarait, sem nem javítja a betegek önálló életre való alkalmasságát. Az a véleményük, hogy további vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy hosszabb idejű adás után nem várható-e meggyőzőbb eredmények, melyek értékeléséhez klinikailag relevánsabb értékelési szempontok kiválasztását tartanák kívánatosnak.

Járdánházy Tamás dr.

## Stroke

**Fiatalok intracerebrális haemorrhagiája.** Ruíz-Sandoval, J. L., Cantú, C., Barinagarrementeria, F. (Stroke Clinic, Instituto Nacional de Neurologia y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, Tlalpan, 14269, Mexico City, México): *Stroke*, 1999, 30, 537–541.

A fiatalok intracerebrális vérzésével foglalkozó irodalom viszonylag szegényes, minden nagyobb beteganyagban tett megfigyelés érdeklődésre tarthat számot. A mexikói szerzőcsoport bő 10 év alatt 1734 stroke-kal beszállított beteg közül 632, 40 évnél fiatalabbat (36,4%) észlelt. Közülük 200 beteg adatait tudták részletesen feldolgozni előfordulás, ok, lokalizáció és kórjóslat szempontjából. Csak azokat a betegeket vették be



a feldolgozásba, akiknek beszállításuk után derült ki az agyvérzéshez vezető betegségük.

A vizsgált 200 beteg átlagos életkora 27 év volt (15–40 év között). A főbb kockázati tényezők közül a dohányzás 20%-ban, hypercholesterinaemia 35%-ban, hypertonia 13%-ban és alkoholfogyasztás 10%-ban fordult elő, amfetamin-szerű gyógyszer szedése 3,5%-ban volt kimutatható. Ami a vérzések lokalizációját illeti, leányban előfordulás 55% volt, basalis ganglionokban és/vagy a capsula internában 22%-os. Az okokat illetően többségükben vascularis malformatiók (beleértve a cavernosus angiómákat is) okozták a vérzéseket (49%), hypertonia 11%-ban szerepelt, ún. cryptogen eset 15%-os volt. A ritkább okok között a cerebrális vénás thrombosis, és a terhességi toxemia szerepelt még 4–5%-kal. Érdekes módon a hypertonia előfordulása a 31 évnél idősebbek között volt a leggyakoribb (26 esetből 17-ben) a hypercholesterinaemia viszont a 20 évnél fiatalabbak között volt a legtöbb (66%), az arteriovenosus malformatiók ugyancsak 20 év alatt fordultak elő leggyakrabban. Jelentős volt a különbség az előidéző okok és a lokalizáció vonatkozásában is. Nevezetesen az arteriovenosus malformatiók és cavernosus angiómák zömmel lobális elhelyezkedésűek voltak, a hypertoniás eredetű vérzések zömmel a ganglionokban helyezkedtek el.

Az akut szakban 25 haláleset fordult elő (8%), az átlagosan 17 hónapos túlélési idő során még 17 beteget veszítettek el, ugyanezen idő alatt 14 (9%) volt a recidív vérzés. A recidív esetek között a hypertonia okozta vérzés volt a legmagasabb arányú (30%). A 200 fiatal betegben bekövetkezett vérzés végső kimenetele 60%-ban kedvező volt.

Iványi János dr.

## Psychiatria

**Nortriptyline és interperszonális pszichoterápia, mint a rekurrens major depresszió fenntartó terápiája 59 évesnél idősebb betegek randomizált kontrollált vizsgálatában.** Reynolds, C. F., Frank, E., Perel, J. M. és mtsai (Department of Psychiatry, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh): JAMA, 1999, 281, 39–45.

Az időskori depresszió egészségügyi vonzatai a megnövekedett egészségügyi ellátási költségek, az öngyilkossággal és a belszervi betegségekkel együttjáró emelkedett mortalitás valamint a belszervi és kognitív zavarokkal járó fokozott rokkantság.

A WHO egy mostani vizsgálata kimutatta, hogy az unipoláris major depresszió és az öngyilkosság az összes megbetegedés 5,1%-át tette ki 1990-ben, így a depresszió a negyedik legfontosabb rokkantságot okozó betegség.

Mind az alapellátásban, mind a pszichiátriai szakrendelésen észlelt idős depressziós betegeknél gyakori a belgyógyászati betegségek komorbiditya, a szubjektív alvásminőség romlása, a gyász, a szerepvesztés és az interperszonális konfliktus. Ezek az orvosi és pszichoszociális tényezők megnehezítik a depresszió kezelését, különösen a 70 év felettiekben. Ezen kutatás célja az volt, hogy felmérjék a nortriptyline hydrochloriddal történő antidepresszáns kezelés és az interperszonális pszichoterápia (IPT) hatékonyságát a depresszió kiújulásának megelőzésében, 59 évesnél idősebb betegek csoportjában. A vizsgálatba beválasztott 187 rekurrens nempszichotikus szintű major depresszióban szenvedő beteg átlagéletkora 67 év volt. Először egy akut, nortriptyline-nel és IPT-vel történő kombinált kezelésben részesültek, majd közülük 124-en a javulást követően 16 hetes, szintén gyógyszeres és pszichoterápiás kezelést kaptak. Ezután random módon elosztva négyféle kezelési csoportba kerültek a betegek (107 fő): 1. nortriptyline adása, havonta egy orvosi kontrollal; 2. placebo adása havonta egyszeri orvosi kontrollal; 3. nortriptyline adása havi egyszeri fenntartó IPT-vel; 4. placebo adása havi fenntartó IPT-vel.

A betegek 3 évig, vagy a depresszió kiújulásáig részesültek a fenntartó terápiában. A nortriptyline adására az előző adatok szerinti időskori depresszióban kimutatott hatékonysága és kedvező mellékhatás-profilja miatt került sor. Az IPT alkalmazása mellett szólt, hogy specifikusan fókuszál a gyászra, az interperszonális konfliktusokra, szerepvesztésekre, vagyis azokra a problémákra, melyek a depresszió kialakulásában gyakran szerepet játszhatnak ebben a betegpopulációban. Mindhárom aktív kezelési

csoportban szignifikánsan kedvezőbb volt a depresszió kiújulásának aránya, mint a placebo-csoportban.

A kombinált gyógyszeres és IPT-kezelés jobb volt a placebo + IPT alkalmazásánál és a nortriptyline-mono-terápiánál is nagyobb hatékonyságot mutatott. A 70 évesek és idősebbek csoportjában nagyobb számban és hamarabb következett be a depresszió kiújulása, mint a fiatalabb korúaknál. Csak a kombinált terápia előzte meg hatékonyan a depresszió kiújulását a fenntartó terápia első évében a 70 éves és idősebb betegekben. A 60–69 évesek csoportjában mindkét mono-terápia és a kombinált terápia egyenlő hatékonyságú volt a kiújulás megelőzésében az első év során. A kombinált terápia optimális klinikai stratégiának bizonyult a remisszió megőrzésében az idős betegekben.

Linka Emese dr.

## Onkológia

**Új eredmények az onkológiában.** Tattersall, M. H. N., Thomas, H. (Department of Cancer Medicine, University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Australia): BMJ, 1999, 318, 445.

A rákos morbiditás és mortalitás világszerte növekvő tendenciát mutat. A média rendszeresen beszámol a rákkutatás terén tapasztalt szenzációs „áttörésekről”, a valódi „eredmények” azonban gyakran megkérdőjelezhetők, mivel valóságtartalmuk igen kevés.

A szerzők átfogó képet adnak az onkológia területén elért néhány tényleges előrehaladásról, amelyek főként szervezési kérdésekkel kapcsolatosak. Bebizonyosodott, hogy a *multidiszciplináris terápiás teamek tevékenysége* mind a legmegfelelőbb kezelési módok megválasztása, mind a betegség kimenetele szempontjából nagyon fontos. Jelentős fejlődés tapasztalható a *betegek szupportív kezelésében*, mivel a fájdalomcsillapítás kivitelezésének szervezeti formája egyszerűsödött és a rendelkezésre álló analgetikumok választéka is bővült. Lényeges előrehaladás történt a *kezelések céljának meghatározása* terén is. Tudatosodott a közvéleményben a *klinikai „trial”-ok keretében végzett kezelések fontossága*. Végül



beszámolnak arról, hogy a kutatók új, potenciális kezelési lehetőségeket fedeztek fel, mint pl. a matrix metalloprotein inhibitorok alkalmazása, a génterápia és a rákellenes vakcinák. Röviden – a teljességre való törekvés igénye nélkül – áttekintjük a felsorolt területek főbb szempontjait.

**Multidiszciplináris rákterápiás team (bizottságok).** A sebész, a radiotherapeuta és a klinikai onkológus tevékenységén kívül kiemelik a gyakorló orvosok szerepét a rákos betegek ellátásában. Mivel a betegek először a családorvost keresik fel problémájukkal, az ő feladata, hogy a beteget a megfelelő szakrendelőbe irányítsa. A rákprevencióban és a rákszűrésben szintén fontos szerepük van. Ezért a gyakorló orvosoknak rendszeres posztgraduális képzések keretében kell szinten tartani és fejleszteni ismereteiket, hogy ezt a speciális feladatot hiánytalanul el tudják látni. A legmegfelelőbb gondozás megtervezéséhez a családorvos és a multidiszciplináris team közötti jó kooperáció elengedhetetlen.

**Szupportív terápia.** Ebben a fejezetben hangsúlyt kap a betegek azon joga, hogy részt kívánnak venni a kezelésükkel kapcsolatos döntésekben. A szerzők a fájdalomcsillapítással és a tünetkezeléssel is foglalkoznak. Az opiátok mellett hangsúlyt kap a bisphosphonátok szerepe a hypercalcaemia és a csontmetasztázisok kezelésében. Néhány új radiofarmakon (Strontium-89, Samarium-153) főleg az emlőrák és a prostata karcinóma fájdalomcsillapításában játszik szerepet.

**A kezelés célja.** A terápia pontos céljának ismerete: megelőzés, kezelés vagy palliáció, nemcsak a beteg, hanem az onkológus számára is fontos. Elengedhetetlen, hogy az orvos felvilágosítsa betegét a javasolt kezelés előnyeiről és az esztelen mellékhatásokról.

**Klinikai „trial”-ok.** Az új gyógyszerek humán fázis vizsgálata során a legnagyobb gondot az elegendő számú beteg beválasztása okozza. Megdöbbentő megfigyelés, hogy az új gyógyszerek klinikai kipróbálása nagy részénél nem a betegek részéről történő elzárkózás, hanem az orvosok passzivitása volt a jellemző. Megállapították, hogy azok a betegek, akik klinikai „trial”-okban vesznek részt, minden vonatkozásban kedvezőbb

kilátásokra számíthatnak betegségük kimenetelével kapcsolatban. Ez egyáltalán nem meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy ezt a betegcsoportot szigorú kritériumok szerint és a legszorosabb kontroll mellett kezelik.

**Újabb kezelési lehetőségek.** A molekuláris biológia fejlődésével és a genetikai kutatások eredményeként olyan új, potenciális kezelési lehetőségeket fedeztek fel, amelyek forradalmasítják a rák terápiáját. Ezek közül ismertetnek néhányat: – **Matrix metalloprotein inhibitorok:** a matrix metalloproteázok a proteázok csoportjába tartozó enzimek, amelyek növelik a sejtinvázió és a metasztatizáció esélyét. Gyomor-, hasnyálmirigy- és ovariumrák esetében számos inhibítor értékeltek és néhány közülük már alkalmazható adjuváns kezelésként a magas kockázatú esetekben. – **Génterápia.** Öröklött vagy szerzett genetikai változások befolyásolhatják a rákos sejtek viselkedését mind a familiáris, mind a sporadikus rák esetében. Jelenleg több, mint 100 génterápiás klinikai „trial” van folyamatban. A fő problémát az jelenti, hogy a kezelés szelektivitása még nem megoldott. – **Immunterápia.** Az immunrendszer rákos sejt felismerő képessége hosszú idő óta foglalkoztatja az immunológusokat. A vakcináció lehetősége az utóbbi időben ismét előtérbe került.

**Összefoglalva,** a népesség idősödésével, nemcsak a szív- és érrendszeri betegségek jelentenek veszélyt a lakosságra, hanem a rákos megbetegedések is. Jelenleg ez a mortalitás másik fő oka. Ezért szemléletváltásra van szükség, miszerint ma már nemcsak a rák hagyományos gondozására kell törekedni, hanem a gyorsan fejlődő rákbiológia új eredményeit a lehető leghamarabb hasznosítani kell a klinikai gyakorlatban.

Számel Irén dr.

**Intraarteriális adjuváns terápia <sup>131</sup>I-al jelölt Lipiodollal reszekábilis hepatocellularis carcinómában: prospektív randomizált kísérlet.** Lan, W. Y., Leung, T. W. T., Ho, S. U. W. és mtsai [Dept of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR, Kína (Dr. T. W. T. Leung)]: Lancet, 1999, 353, 797–801.

A hepatocellularis carcinóma (HCC) Hongkongban a férfiak második leggyakoribb tumora. A betegek 80%-a Hepatitis-B felszíni antigén pozitív és májcirrhosisban szenved. Hepatitis-C vírussal a betegek csak 7%-a fertőződött korábban. Reszekció a betegek 9–13%-ánál kivitelezhető, s a kuratív műtéten átesett betegek 5 éves túlélés nem több, mint 17%. Két Japán vizsgálat is igazolta, hogy a recidíva 2 éven belül manifesztálódik és leggyakrabban (78%) intrahepaticus. A lokális recidíva oka a már műtét alatt meglevő, konvencionális vizsgálómódszerekkel nem kimutatható mikroszkópikus metastasis, ritkábban metachron multicentrikus HCC. (Ez utóbbi Hepatitis-C infekció esetén gyakori.) A Lipiodollal korábban már kimutatták, hogy 5 cm-nél kisebb HCC esetén jó effektussal bír.

A hongkongi szerzők által 1992–1997 között végzett prospektív randomizált kísérlet során 43 kuratív reszekción átesett beteg közül 21 kapott 1850 MGq <sup>131</sup>I-al jelölt Lipiodollal kezelést. (A pajzsmirigykárosodást elkerülendő a betegek Lugol oldatot kaptak, a Lipiodol Seldinger módszerével, az arteria hepatica szelektív kanülálásával adták be). A kiújulási ráta a kezelt csoportnál 28,5%-os, míg a kizárólag sebészi beavatkozáson átesett betegekénél 59% volt. A 3 éves túlélés 86,4% volt az első csoportnál, szemben a második csoport 46,3%-os túlélésével. Mivel az eltérés szignifikáns volt, a kísérletet a tervezett időpont előtt felfüggesztették. Az adjuváns kezelést a betegek jól tolerálták, a <sup>131</sup>I-al jelölt Lipiodollal számottevő mellékhatása nem volt. A vizsgálat során minden recidíva intrahepaticus volt, s a recidíva igazolása után a betegekénél újabb májreszekciót végeztek.

Lukovich Péter dr.

**Polymyositis mint a rectum adenocarcinoma paraneoplasticus megnyilvánulása.** Pautas, E. és mtsai (Services de Médecine Interne CHU Pitié-Salpêtrière, Paris): Am. J. Med., 1999, 106, 122.

A carcinoma társulása polymyositis-sel, dermatomyositis-sel 1916 óta ismert, összefüggésük azonban tisztázatlan.



A szerzők 78 éves férfi betege egy hónapja kezdődött progresszív, proximális, szimmetrikus izomgyengeség miatt nyert felvételt. Bőrtünetei nem voltak, myalgiairól panaszkodott. A se. kreatin kinase szintje emelkedett. A m. deltoideusból végzett biopszia polymyositist jelzett: mononuclearis sejtes infiltrációt (CD8 dominanciával), necroticus és regenerálódó izomrostokat. Az erek nem károsodtak, complement depositumok nem voltak.

Rectalis vizsgálattal nyeles tumort észleltek, melyet az anorectalis szakaszra lokalizált az UH-vizsgálat. A szövettan Duke's A stádiumú daganatot igazolt, a colonoscopia más eltérést nem mutatott. Rectum amputációt követően a panaszok megszűntek. A kreatin kinase szintje normalizálódott és a 34 hónapos megfigyelés során normális maradt.

Carcinoma társulását dermatomyositis-sel, polymyositis-sel 6–60% közötti gyakoriságra becsülik. A többnyire kis esetszámot felölölő vizsgálatok abban megegyeznek, hogy a daganat és polymyositis, dermatomyositis együttes előfordulása rossz prognózisú.

Megfigyelték keresztreakciót a daganat és a harántcsikolt izom antigének között, ill. tumorantigének hatására myotoxikus anyagok felszaporodását. A primer tumor leggyakrabban hörgő- és emlőrák, de a társulás előfordul ovarium- és prostatacarcinómában is. Emésztőszervi daganatot ritkán kísér e paraneoplasticus syndroma.

A paraneoplasticus tünetek megjelenését egyes esetekben immunsuppressív kezelés előzte meg. Sok betegen a tumor nem távolítható el, ilyenkor a tünetek paraneoplasticus természetének bizonyítása sem lehetséges. Az ismertetett esetekben a polymyositis paraneoplasticus jellegét a sikeres műtétet követő remissio bizonyította. Az immunsuppressív kezelés kiváltó szerepe kizárható.

*Holländer Erzsébet dr.*

## Ritka kórképek

**Intravaszkuláris lymphomatosis (angiotrop lymphoma).** Ritka differenciáldiagnózis fájdalmas alszárduzzanatokkal és terápia-refrakter lázas állapottal. Reiner, M. és mtsai (Med. Klinik, Kreiskrankenhaus Waiblingen, Inst. für Pathologie, Abt. für spe-

zifische Histopathologie und Zytopathologie, Universität Tübingen, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 1303.

Az intravascularis lymphomatosis (intr. lympho.) ritka és nagy malignitású lymphoma; lényege a lymphoid blastok malignus degenerációja a kiserekben. Gyakorlatilag minden szervben előfordul, elsősorban mégis a központi idegrendszerben és a bőrben. Hogy milyen nehéz diagnosztizálni, ez az alábbi esetleírásból derül ki.

A 69 éves nőbetegnek kb. egy hónapja mindkét lába megduzzadt, kifejezett erythemával: emellett lázas és hidegrázása van. Erysipelas gyanúja miatt p. o. penicillin terápiát kezdtek eredmény nélkül. Két héttel klinikai felvétele előtt mindkét lábában kifejezett fájdalmat érzett. Tudták róla, hogy IIb típusú diabeteze van, emellett krónikus vénás elégtelenséggel is kezelték.

A beteg lázas, de tudata tiszta. Mindkét alszár oedemásan duzzadt, a bőr vörös, a bal combon tenyérnyi területen indurált. Újból erysipelas vetődött fel, jóllehet differenciáldiagnosztikailag paraneoplasziás folyamat v. más eredetű lymphoedema is felvetődött. Laboratóriumi leletei közül a vvs.-süllyedés 88/110 mm, emelkedett a C-reaktív protein, csökkent a haemoglobin, a cholinesterase a se. összfehérje; a vérkép és az alvadási paraméterek a norm. tartomány keretében voltak. Igen magas volt az LDH-érték, vércukor 203 mg%, HbA1 7,5%. Mélyvénás trombózist nem igazoltak, a lágyrészek sonographiás vizsgálata sem mutatott kóros elváltozást.

A kezelést amoxycillin/clavulan-savval folytatták eredmény nélkül, változatlanul lázas, az oedemák diuretikumok adására mérsékelten, átmenetileg csökkentek. Ezután a beteget a bőrklinikára vették fel, ahol nem teljesen gyógyult erysipelasra gondoltak postthromboticus szindrómával együtt. Újabb penicillin G kezelés hatástalan volt. Heparin terápia után a bal v. poplitea és a dist. v. femoralis superficialis thrombosisa rekanalizálódott, ezért a kezelést kumarinnal folytatták. Differenciáldiagnosztikailag most már kollagenózis, mint pl. Thibierge-Weissenbach-szindróma vetődött fel, ezért szteroid kezelést kezdtek. Prednison és diclofenac ha-

tására láztalan lett, panaszai megszűntek. Kollagenózisra utaló szerológiai leletei negatívak voltak és a bőr biopsziás vizsgálata sem derített ki lényeges elváltozást pangásos sclerosis, ill. induráció kivételével. További vizsgálatok alkalmával a jobb hemicolon részlegesen telődött, de koleszkópia tumor gyanúját vetette fel, ezért a beteget megoperálták. Az elváltozás mérsékelten differenciált adenocarcinómának felelt meg. Hemicolectomia után szövődménymentesen gyógyult. Ezután az érintett bőrterületből újabb, de mély, a lágyrészekre is kiterjedő kimetszés történt. A diagnózis ezután már egyértelműen nagy malignitású B-sejtes lymphomatosis volt. CHOP protokoll szerinti kemoterápiára a beteg rossz általános állapota miatt nem került sor és szívéltelenségben meghalt.

A boncolás az int. lympho. diagnózist megerősítette. Masszív daganatinfiltrációt találtak az oedemásan duzzadt hasfal és mindkét comb bőrén, ami egészen mélyre, a subcutan zsírszövetig terjedt; a trachea bifurkációban talált nagyobb nyirokcsomót tumorsejtek infiltrálták, jóllehet a folyamat a két tüdőt, a húgyhólyagot és a hypophysist is érintette. A többi szervben, az agyban, lépben, májban és csontvelőben nem találtak daganatsejteket.

A kórkép a non-Hodgkin-lymphomákhoz tartozik és a kis erek blastos jellegű tumorsejtjeinek a proliferációja jellemzi; bécsi bőrgyógyászok 1959-ben közölték először, mint szisztémás proliferáló angioendotheliomatosis; a folyamat nem a lymphoid rendszerből, hanem az erek endotheliájából indul ki. Csak a 80-as évek második felében lehetett immunhisztokémiai vizsgálatokkal az atípusos sejteket lymphoblastokkal azonosítani. A betegség az esetek kétharmad részében a központi idegrendszerben, felében pedig a bőrben fordul elő. A nyirokcsomók, a lép és a csontvelő tumormentes. Ritka egyéb manifesztációkat az orrmelléküregekben, a mellékvesékben, a májban és lépben, valamint a vázizomzatban figyeltek meg; előfordult HIV-betegek immunszuppressziós terápiaja után és vese-transzplantáltakon. Idegrendszeri esetekben kb. 90%-ban demencia észlelhető, de egyéb elváltozásokat is okoz, pl. hemiparesiseket, cauda-equina sy.-t és oculomotorius pare-



sist. A jelenlegi esetben vezető tünet a bőrváltozás és a terápia-refrakter láz [Ref.: *Pontosabban antibiotikumokra refrakter, mivel szteroid terápia után a beteg láztalan lett és panaszai is megszűntek*]. Egyebekben a kórkép differenciáldiagnosztikáját diszkutálják: Creutzfeldt–Jakob betegség, atípikus erysipelas, panniculitis, thrombophlebitis, scleroderma.

A diagnózis tulajdonképpen szövettani, csak olyan bőrbiopsiával biztosítható, ahol a kimetszés mélyen történik és a zsírszövetbe is terjed. A betegség elég ritka, ezért a kemoterápia eredményeit nem lehet megítélni. A közleményt színes ábrák illusztrálják.

Bán András dr.

**Gyorsan kialakuló dementia.** Börnke, Ch. és mtsai (Department of Neurology, St. Josef-Hospital Bochum, Ruhr-University Bochum): Lancet, 1999, 353, 1150.,

Ötvenéves nő egy év óta kialakuló demenciája miatt került kórházba. Fejfájása nem volt. A rossz emlékező- és koncentráló képessége következtében fél éve nem tudja ellátni munkáját. Többször fordult elő fokális és generalizált rosszulléte. Tájékozatlan, érzécsalódásai vannak, végtagjain myoclonusok észlelhetők. A palmo-mentalis és fogóreflexe pozitív. A rutin laboratóriumi vizsgálatok eltérést nem mutattak ki. Auto- és Treponema pallidum antitesteket, neurotrop vírusokat kizártak. A liquora immunológiai negatív. Az EEG generalizált, nem-specifikus slow-wave aktivitást jelzett lateralizáció vagy epileptiform kisülés nélkül. A koponya CT agyatrophiát észlelt. Az agyi angiographia nem igazolt eltérést.

A feltételezett Creutzfeldt–Jakob-kór megerősítése végett az agy jobb halántéklebenyéből biopsiás anyagot vettek, de a szövettan eltérést nem talált.

A leromlott beteg a tünetek jelentkezése után 14 hónappal status epilepticusban meghalt. A boncolás mindkét agyi féltekében és a hídban angiotist talált szabálytalan eloszlásban. A kis penetráló és kortikális arteriák és arteriolák körül főleg a jobb homloki lebenyben lymphocytákból és epitheloid macrophagokból álló

perivascularis beszűrődéseket észleltek. Helyenként többmagvú óriássejtek is előfordultak. Rutin festéssel nem igazoltak parazitát, gombát, baktériumot és savállókat. Elektronmikroszkóppal nem tudtak kimutatni vírusrészecskéket. Gyulladásos eltérést vagy szisztémás betegségre utaló jeleket a központi idegrendszeren kívül nem figyeltek meg.

Az ismertett központi idegrendszeri izolált angitis (IACNS) idiopathiás, visszatérő vasculitis az agyban és a gerincvelőben. A klinikai megjelenése a szöveti ischaemia következménye, amely lehet akut és szubakut, általános-multifokális vagy diffúz encephalomyelopathia. A diagnózis tisztázása végett szövettani vizsgálat szükséges.

Az immunszuppresszív терапия a legtöbbszor remisszióhoz vezet. A gyorsan kialakuló demenciában IACNS-ra is gondolni kell.

Kollár Lajos dr.

**Kikuchi–Fusimoto-kór: A recidiváló lázzal járó cervicalis lymphadenitis differenciáldiagnózisa.** Kosch, M. és mtsai (Medizinische Poliklinik und Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster): Dtsch. med. Wschr., 1999, 124, 213.

49 éves indonéz nő recidiváló cervicalis nyirokcsomó-duzzanatokkal, lázzal és leukopeniával került a klinikára. A beteg 22 éve él Németországban, legutóbb 3 éve járt szülőföldjén.

Már 19 éve is voltak hasonló panaszai. Akkor egy bőrklinikán a nyirokcsomó-biopsia gócos nekrosis zónákat mutatott ki, kevés lymphocytával és igen sok histiocytával. Kórokozót nem találtak. A klinikai diagnózis: Macskakarmolás-betegség. Antibiotikumra alig változott.

Többéves panaszmentesség után a tünetek visszatértek. Többször és több helyen vizsgálták. Felmerült még a toxoplasmosis és a malignus lymphoma gyanúja is. Antibiotikumra most sem reagált, de panaszai mindig spontán megszűntek és évekig jól érezte magát.

Jelen felvételére két hónap óta 39,8 °C-ig terjedő intermittáló lázai, parotis-duzzanat és több fájdalommal, antibiotikumra nem javuló meg-

nagyobbodott nyaki nyirokcsomói miatt került sor.

A jó általános állapotban lévő beteg panaszmentes. A mája és lépje nem nagyobb. Bal oldalt több, nem érzékeny, elmozdítható, 3 cm-ig terjedő submand. és cervicalis nyirokcsomó tapintható. A lábszárain 4 hete nyolc, kb. 1 cm-es kékes-vörös beszűrődés jelentkezett. A We. 27/52, a fehérvérsejtek száma 4 100. A többi lelete normális. A szerológiai vizsgálatok 20 kórokozót kizártak. Az ismételt vétenyésztesek, autoantitest-kutatások, csontvelőbiopsia, rtg, CT, endoszkópia nem találtak eltérést.

A nyirokcsomó szövettani lelete: A lymphaticus szövetben több nekrotikus zóna látható számos immunoblasttal és elgörbült magvú histiocytával. E jellegzetes kép nekrotizáló histiocytás lymphadenitisre, Kikuchi–Fusimoto-kórra utal.

Az általában 1–4 hónap alatt magától gyógyuló betegség kezelést nem igényel. Recidivák előfordulhatnak. Közltek eseteket, amikor a beteg a diagnózis előtt cytostaticus vagy antituberculosis gyógyszert kapott.

A kórkép eredete ismeretlen. Már több betegséggel hozták kapcsolatba. A 30 év alatti korosztályban és nők között gyakoribb. Ázsiában a legnagyobbodott ismeretlen eredetű nyirokcsomók között 1–5% a gyakorisága.

Az ismeretlen lázak és nyirokcsomó-duzzanatok differenciáldiagnózisa: bakteriális, vírus, parazita infekciók, toxoplasmosis, mononucleosis, tumorok, haematológiai betegségek, sarcoidosis, tbc. A leukopenia m. Hodgkinra, malignus csontvelő-beszűrődésre vagy rheumás betegségre (m. Still, m. Felty), collagenosira utal. A diagnózist a szövettani lelet biztosítja.

[Ref.: *Repetitio est mater studiorum. A mononuclearis phagocyták monocytaként kerültek a csontvelőből a vérbe, majd a szövetekbe, ahol macrophaggá differenciálódnak. A szövetek felépítésében nem vesznek részt, hanem phagocytálnak és anyagokat tárolnak. A nevüket a környezetük alapján kapták. Pl. a májban Kupffer-sejtek, a tüdőben alveolaris macrophagok, a laza kötőszövetben histiocyták.*]

Kollár Lajos dr.

**Parotis-duzzanatok B-szimptomatikával.** Herrmann, G. (Innere Abteilung, Kreiskrankenhaus Freilassing): Dtsch. med. Wschr., 1999, 124, 209.



29 éves férfi két hónap óta zsibbadásokat érez a hajás fejbőrén, rágáskor fájdalmakat az arcán, szemei égnek és fájnak, arca és szemhéjái megduzzadnak, szédül, levert, éjjel izzad, a hőmérséklete 38 °C, étvágytalan, 8 kg-ot fogyott. Az előzetes diagnózis allergiás conjunctivitis és Quincke-oedema. Antihistaminra nem, de steroidra átmenetileg enyhültek a panaszai.

A mérsékeltan leromlott beteg hőmérséklete rectalisan 37,4 °C. Anisocoriás. Jobb oldalt renyhe a fényreakciója, a konvergencia-próbára alig reagál. A bal pupillomotorium normális. Főleg a jobb parotis duzzadt, sima felszíni, nyomásra fájdalommentes. Nyirokcsomók nem tapinthatók. A vérnyomása 120/80 Hgmm, a pulzusa 70/min.

A B-szimptomatika miatt [Ref.: B = Boeck] felmerült a malignus parotis tumor, malignus lymphoma, Sjögren-syndroma gyanúja. A jobb oldali feltűnő szemtünetek és az anamnézisben említett szemhéj-duzzanatok, a parotisek durva, fájdalommentes megduzzadása sarcoidosissra (Heerfordt-syndr.) terelték a gyanút.

A vérképe normális. A gyulladásos paraméterei, a szérum fehérje frakciói szabályosak. A We. 10/26 mm/óra. A rutinszerű laboratóriumi adatai, benne az IgA, IgG és IgM rendben. A szerológia lezajlott mumps, Epstein-Barr-, herpes simpl. vírus infekció jeleit találta. A luesszerológia negatív. A liquor vizsgálata nem utalt friss FSME- [Ref.: *frühsommer meningoencephalitis*], herpes simpl., varicella, Epstein-Barr, cytomegalia vírus vagy Borrelia burgdorferi infekcióra.

A mellkas-rtg, az EKG, az echocardiographia és a hasi-sonographia negatív. A nagy nyálmirigyek sonographiája megduzzadt parotiseket jelezett, sok echoszegény, de nem echomentes, éles határu, kerek, 2 cm-ig terjedő, nem abscedáló góccal. A köztes mirigyszövet ép. Megduzzadt nyirokcsomókat nem találtak. Intracerebrális térszűkítő folyamatot kizártak. A csontvelő-biopsia haematologiai rendszerbetegséget nem mutatott ki.

A parotis-biopsia lelete: Epitheloid és többmagvú óriássejtekből álló granulomatózus beszűrődések, amelyek részben Langhans, részben idegentest típusra emlékeztetnek és összefolyhatnak. Kis nekrotikus részek is láthatók lymphocytás szegéllyel. A köztes nyál-

mirigy-szövet ép. Tehát idült, főleg granulomatózus és epitheloid-sejt-szerű, nem elajtosodó gyulladás a parotisban gócos nekrotikusokkal. Saválló pálcikákat nem találtak.

A kórfolyamat a m. Boeck-sarcoidosis extrapulmonalis első megnyilvánulása a parotisekben a jobb oldali n. oculomotorius és a könnymirigyek részvételével.

80 mg/d prednisolon terapia bevezetése után két hétre a parotisek duzzanata és a parotis-biopsia után két napra fellépett jobb oldali perifériás facialis paresis visszafejlődött, a B-szimptomatika megszűnt. Nyolc hónap múlva a beteg teljesen rendbejött, a testsúlyát visszanyerte.

A parotis sarcoidosisa (epitheloid-sejtes sialadenitis) ritka, a sarcoidosis esetek 1–6%-ában fordul elő. Még ritkább a hilus, ill. a tüdők részvétele nélkül. Az akut sarcoidosissal ellentétben (Löfgren-syndr.) az idült alakjában a kiterjedt hilus-, ill. tüdőfolyamat mellett az anamnézis jelentéktelen és hiányoznak az általános tünetek.

Betegünknel szokatlan még a 8 kg súlycsökkenés és a sarcoidosissra jellemző kórosan emelkedett laboratóriumi értékek hiánya: We., Ca, alkalikus phosphatase, összfehérje, immunglobulinok, ACE, eosinophilia.

Kollár Lajos dr.

## Mikrobiológiai és fertőző betegségek

**Az Enterohaemorrhagiás Escherichia coli chilei izolátumainak klonális diverzitása – haemolyticus uraemiás betegekből, tünetmentes egyénekből, állati reservoirékből és élelmiszerekből.** Rios, M. és mtsai (Progr. Microbiologia, Fac. Med., Univ. Chile, Santiago): J. Clin. Microbiol., 1999, 37, 778–781.

Az Enterohaemorrhagiás *E. coli* (EHEC) fertőzés Chilében is fontos és növekvő jelentőségű élelmiszer-eredetű fertőzés. Leggyakoribb oka a haemolyticus uraemiás szindrómának (HUS) és ennek incidenciája 4 éven aluli chilei gyermekekben 3–4,2/100 000. A szerzők vizsgálataiban 44 O157 és 5–5 O26 és O111 szerocsoportba tartozó törzs szerepelt. Tíz törzs származott HUS esetekből, 13

tünetmentes egyénekből, 8 élelmiszer (hamburger, marha tökehsz, sertés töltelékáru a santiagoai supermarkettekből) izolátum, valamint 19 sertés és 4 szarvasmarha eredetű vágóhídi törzs alkotta anyagukat. Csak a nagyszámú O157 szerocsoportú törzseknek vizsgálták meg klonális hovatartozását, elemezték DNS fragmentálását, elektroforézis és PCR próbákkal. Figyelmük elsősorban négy virulencia génre irányult: a shiga-szerű toxin 1 (*stx*<sub>1</sub>) és toxin 2 (*stx*<sub>2</sub>), az intimin (*eaeA*) és a haemolysin (*hly*) génre.

A klinikai manifestációval járó esetekből izolált törzsek két klónba voltak oszthatók (A és B) és mind a négy virulencia génnel rendelkeztek, esetenként a *hly* gén hiányzott. A tünetmentes esetekből izoláltak többsége egy harmadik klónba tartozott (C) és gyakoribb volt egy, vagy több virulencia gén hiánya. Elsősorban a sertés töltelékárukból izolált, valamint a vágóhídi sertés bétartalmakból izolált törzsek tartoztak az A és B klónba. Ezek a törzsek zömükben ugyancsak hordozták a négy virulencia gént. Végül valamennyi O157-es izolátum negatív volt szorbit fermentálás tekintetében.

A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy Chilében több EHEC, sőt O157 szerocsoportú klón kering. A sertés, ill. a sertés-eredetű élelmiszerek jelentik a humán fertőzések elsőrendű forrását.

[Ref.: Az EHEC kórtani egységet csak 1982-ben ismerték fel az USA-ban a fertőzések járványos előfordulása során. Az első 11 járványban a fertőzés forrása hamburger volt. A klinikai tünetek 2–3 nap lappangás után lépnek fel, többnyire haemorrhagiás colitis formájában, 4 éven aluli gyermekeknél akár 20%-ban is felléphet a HUS, mint komplikáció, igen idősek-nél inkább sepsis és a thromboticus thrombocytopeniás purpura jelentkezik, mint komplikáció. Bár más szerocsoportú *E. coli* törzsek (O26, O91, O111) is lehetnek EHEC ágensek, vezető a faecalisban igen ritka O157, melynek izolálását megkönnyíti, hogy kivételesen szorbit nem fermentáló.]

A kórokozásért felelős gének egy része egy ún. pathogenitási szigeten (LEE) helyezkedik el, s itt az *eaeA* gén kódolja az intimin fehérjét, mely felelős a mikrobának a colon epithelhez való tapadásáért és egyúttal a mikrovillusok degenerációjáért. A két toxin



gént (*stx<sub>1</sub>* és *stx<sub>2</sub>*) bacteriophag genom hordozza; e toxinok a bélből felszívódva kapillaris károsodást okoznak és a haemorrhagiás jellegért felelősek. A leírt több haemolysin jelentősége kevésbé tisztázott.

A cikk igazi jelentősége annak igazolása, hogy legalábbis Chilében a sertés, ill. a sertés töltelékáru felelős döntően a humán fertőzésekért. Az eddigi, főleg USA tapasztalatok szinte egyedülálló állati forrásként a szarvasmarhára utaltak. A fertőzött borkak diaréval reagálnak a fertőzésre, de 3 hetes koruk után tünetmentesek és tartós ürítők lesznek. Bár sertésekből az USA-ban is gyakran izolálják az EHEC ágenseket, nem találtak összefüggést a humán esetekkel, sőt a sertés-eredetű törzsek zöméből hiányzott a döntő jelentőségű *eaeA* gén.

Az EHEC-fertőzések előfordulását leírták Ny-Európában, nagy járványt észleltek Japánban. Nálunk 1,2 törzset sikerült izolálni, de járványos előfordulást nem észleltek.]

Kétyi Iván dr.

## A prevenció kérdései

A koszorúér-betegségek megelőzése diétával: „Lyon Diet Heart Study”. Szerkesztőségi közlemény. Leaf, A. (Departments of Medicine, Mass. General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Egyesült Államok): *Circulation*, 1999, 99, 733.

A *Circulation* című folyóirat közölt egy cikket a diétás kezelés hatékonyságáról ischaemiás szívbetegségben (továbbiakban ISZB), amely valószínűleg a kardiológusok és családorvosok fokozott figyelmét fogja kiváltani. A közlemény 46 hónapos követési idő alatt észlelt kedvező irányú változásokat mutatja be, és az eredeti címe: „A mediterrán  $\alpha$ -linolénsavban gazdag diéta a koszorúér-betegségek másodlagos megelőzésében”, vagy más, ismertebb néven az ún. „Lyon Diet Heart Study” volt. Szerzők vállalkoztak arra, hogy magyarázatot adjanak a mindenkit érdeklő tényre, tudniillik miért olyan alacsony az ISZB, főleg a koszorúér-betegség okozta halálozás a mediterrán országokban, szemben az északi államokkal. A szerzők tanulmányának kezdeti eredményeit a *Lancet* közölte 1994-ben, miután a ta-

nulmányt abbahagyták az ötéves tervezett idő előtt a 27. hónapban, amelyet a tudományos és etikai bizottság kezdeményezett az experimentális csoportban észlelt jelentősen kedvezőbb eredmények miatt. A 70%-os összmortalitás-csökkenés – amely főleg a koszorúér-betegség csökkenéséből adódott – és a nagyfokú nem halálos koszorúér-történetek csökkenése ellenére néhány kritikus vitába szállt néhány kardiológussal, akik szintén ismerték a tanulmány eredményeit. De Lorgier és mtsai becsületére legyen mondván, a tanulmányban résztvevők követését folytatták a hivatalos befejezettség ellenére és módjuk volt a nagyobb időtartam során nyert eredmények alapján a biztosabban alátámasztott eredmények közlésére. A betegenként átlagosan 46 hónapos követés során a kezdeti jelentős fokú kedvező eredmények a későbbiekben is megfigyelhetők voltak a kontroll csoporthoz képest, akik a nyugati világban megszokott diétát kapták (ún. „prudent Western-type diet”).

Néhány fontos üzenet, amely a szerzők eredményeiben benne rejlik, mindenképpen említésre méltó:

1. A mai időkben, amikor az egészségügyi szakemberek, a gyógyszergyártó cégek, a kutatási eredmények és a szabályozó rendszerek teljes mértékben egyetértenek azzal, hogy a plazma koleszterin szintet gyógyszeres kezeléssel kell csökkenteni, bátorító olvasni azt, hogy egy viszonylag egyszerű diéta nagyobb fokú mortalitáscsökkenést eredményez a koszorúér-betegségek másodlagos megelőzésében, mint amilyent bármely koleszterincsökkentő gyógyszeres tanulmány eddig elért. Az eredmények alapján ki kell emelni, hogy az ISZB rizikóiban bekövetkező példa nélküli csökkenés nem volt kapcsolatban a kontroll és a kezelt csoport teljes koleszterinszintjével és a túlélési görbék nagyon korán mutattak különbséget, amit eddig egy koleszterin szintet csökkentő tanulmányban sem figyeltek meg. A tanulmány ezen eredményei vajon nem mondanak-e ellent a plazma koleszterinszint jelentőségének az ISZB genesisében? A szerzők mérési módszerei tanulmányuk végeredményeit milyen mértékben befolyásolták? Ez azt jelenti-e, hogy a diéták birodalmában ezek alapján elmondhatjuk-e, hogy az egyéb fontos

rizikófaktorokat is befolyásolni tudjuk és ezeket figyelembe véve a maximális diétás eredményt elérhetjük az 1. számú halálokkal szemben az egész világon?

2. A 46 hónap során a folyamatos részvétel az experimentális csoportban figyelemre méltó, tekintettel arra, hogy a tudományos és etikai bizottság már a 27. hónapban befejezettnek nyilvánította a vizsgálatot. Ez annak ellenére fordult elő, hogy a betegeknek tudomásuk volt az eredményekről a kezdeti eredmények publikussága révén és ez a kontroll csoport néhány tagját is arra ösztönözte, hogy az érendjén változtasson és közelítsen a kísérletben résztvevők diétájához. A diétához való ragaszkodás azt jelentette, hogy a betegek számára valóban „elviselhető” volt. A rendkívüli eredmények magyarázatát az is jelentheti, hogy a tanulmányt tulajdonképpen az igen alacsony rizikójú betegcsoportban végezték el. 36 országot érintő American Heart Association 1998. Heart and Stroke Statistical Update Franciaországot az ISZB okozta mortalitási és morbiditási trendeket illetően a rangsorban az utolsó előtti helyre tette a férfi halálozást illetően, ennél alacsonyabb halálozás csak Japánban volt, a nők halálozása pedig Franciaországban volt a legalacsonyabb.

3. A tanulmány a „Phase One” vagy a „Step One” diétás kezelés elégtelenségét hangsúlyozta (10–10–10% telített, egyszeresen telítetlen és a többszörösen telítetlen zsírsavakat illetően), amelyet egyébként a NHLBI és az AHA National Cholesterol Educational Programja ajánlott (kb. 30%-os zsírfelvétel). A Step One diéta egyébként többszörösen telítetlen zsírokat tartalmazott. A Step One diéta továbbá megfelelő többszörösen telítetlen zsírsavak (PUHA) fogyasztását ajánlja, de nem javasolja az alacsony, az n-6 ( $\omega$  6) osztályú essenciális zsírsavak, mint a linolénsav – amelyet számos növényi olaj tartalmaz – fogyasztásának csökkentését és ezzel szemben az n-3 ( $\omega$  3) osztályú  $\alpha$ -linolénsav fogyasztásának növelését.

4. Az ISZB gyógyszeres és invazív kezelési költségei tetemesek és a diétás kezelés jelentős költség megtakarítást jelentene az egészségügyi ellátás számára.

5. Az ISZB gyógyszeres és invazív kezelési módszereinek mellékhatásai



a mortalitási és morbiditási mutatókra jelentős hatással lehetnek, így ezekre való tekintettel a diétás kezelést széles körben kellene ajánlani, mint hatásos kezelési módszert.

6. A szerzők javaslata egy nagyobb, diétával elérhető rizikótényező módosítási tanulmány érdekében néhány megfontolást megérdemel. Az a javaslatuk tudniillik, hogy az egyidejű gyógyszeres kezelés lehetséges additív hatását kellene vizsgálni, akkor érdemelné komolyabb figyelmet, ha a szerzők saját igazukat a diétás kezeltek eredményei alapján kellően meg tudják alapozni.

Az ok, amiért a szekunder prevenció vizsgálatok előnyösebbek annak vizsgálatára, hogy egy potenciálisan jótékony program hatásos-e, az, hogy korlátozott, de ismert azok száma, akiknél a szövődmények incidenciája megfigyelhető és eliminálódhatnak azok a résztvevők, akiknek szándékukban áll az ISZB okozta szövődmények elkerülése. Kisebb esetszám mellett kisebb költségek szükségesek a kedvező hatások bizonyításához, mint egy populációs szintű prevenció tanulmány során és a kapott eredmények extrapolálhatók a fejlett nyugati országok teljes népességére, akiket közel 50%-ban ISZB okozta halálozás veszélye fenyeget. További problémát jelent az  $\alpha$ -linolénsav egyedüli szerepének hangsúlyozása. Irodalmi adatok vannak arra vonatkozóan, hogy a hosszú láncú PUFA, különösen az n-3 osztályba tartozó zsírsavak, kifejezetten csökkentik az ischaemia indukálta ritmuszavarokat, így a hirtelen halál esélyét. Igaz ez a megállapítás az eikozapentaénsavra, a dokozahexaénsavra és az  $\alpha$ -linolénsavra is. A hatásmechanizmus az, hogy a szabad, nem észterifikált PUFA a szarkolemma foszfolipidjeibe épül be és nem alkot kovalens kötést a sejthártya egyéb alkotóelemeivel. De ha mégis kovalens kötésben a sejtmembrán foszfolipidjeihez kötődik, elveszti aritmogén hatását és ritmuszavart akkor okoz csak, ha ismételtlen szabadá válik. A szarkolemmában a foszfolipáz enzim hatására következik be ez a folyamat, amelyet a szimpatikus aktivitás fokozódása (ischaemia, emocionális stressz, szokatlan fizikai erőlködés) válthat ki. Másrészt a szarkolemmában a zsírsavak az ioncsatornák működését is befolyásolják: így az  $I_{Na}$ , az L-típusú kalciumcsatorna ionáramá-

nak gátlása révén aritmiás hatásuk van, ezzel szemben az  $I_{Ca,L}$  gátlásával triggerelt aritmiák kialakulását meg tudják akadályozni.

Összefoglalásként megállapítható, hogy genetikailag sokszínű eredet mellett is számos külső és belső környezeti faktor szerepe nyilvánvaló az ISZB patogenezisében. A diétás tényezők hatása is nagyon fontos és a jelenlegi tanulmány is igazolja azt a feltevést, hogy ezek a faktorok a szérumban koleszterin tartalmán túlra is mutatnak. Az n-3 PUFA fontos tényező a kedvező eredmények kialakításában. A környezetegészségügyi kutatások szerint 2–4 millió év szükséges a környezeti hatásokhoz való genetikai adaptációhoz. 10–15 000 évvel ezelőtt az ember vadászó, gyűjtögető életmódot folytatott és becsült értékek szerint 20% körüli volt a zsírfogyasztása, 7–8% körüli telített zsírokkal és az n-6 és n-3 osztályba tartozó többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) bevitelére alacsony volt. Az ipari forradalom óta a telített zsírok fogyasztása drámai módon megnőtt és az n-3 osztályúak bevitelére csaknem teljesen megszűnt. Az ehhez való adaptáció szintén hosszú időszakot fog igényelni.

Orosz István dr.

## Terápiás kérdések

**Kalciumcsatorna-blokád időes diabéteszes szisztolés hipertóniásokon.** Tuomilehto, J. és mtsai [Coordinating Office of the Syst-Eur Trial Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, Dept. of Molecular and Cardiovascular Research, Campus Gasthuisberg, University of Leuven, Herestraat 49. B-3000 Leuven, Belgium (Dr. Jan A. Staessen)]: N. Eng. J. Med., 1999, 340, 677–684.

Diabetes mellitusban (DM) a morbiditás és a mortalitás fő oka a kardiovaszkuláris (KV) rendszer betegsége. Elfogadott tény volt, hogy a kalciumcsatorna-blokkolók (CaChBl-k) a KV betegségek és a DM renális szövődményeinek kíméletes és hatásos kezelését, ill. megelőzését szolgálják. Egy 1995-ös metaanalitikus közlemény azt a gyanút keltette, hogy a rövidhatású CaChBl dihydropyridinek (DHP-k) koszorúér-betegségben inkább elő-

segítik, mint megelőzik MI fellépését [a tanulmány a nifepidin ischaemiás szívbetegségben (IHD) való alkalmazásának dózisfüggő mortalitásnövelő hatását sugallta; ref.]. A dolgozat nagy vitát váltott ki és a bizonytalanságot csak fokozta, hogy ezt követően dolgozatok és kommentárok sora azt bizonygatta, hogy más CaChBl szerek is, mint pl. a hosszabbhatású amlodipin és hiszoldipin ártalmasan idős cukorbeteg szisztolés magasvérnyomásban (SzMV) szenvedőknek.

A CaChBl-k ártalmasságát hirdető dolgozatok beható tanulmányozásakor a későbbiekben egyértelműen kiderült, hogy a végkövetkeztetés téves volt [a bizonyítékok megválasztásában, vagy azok gyakorlati alkalmazásában, vagy pedig a döntéshozatalban olyan hiba került, ami a téves konklúzióhoz vezetett – az „evidence based medicine” sec. Cochrane gondolatrendszerének valamelyik része hibás volt; ref.].

A Syst-Eur vizsgálat [Systolic Hypertension in Europe Trial, 1991, 1997 és 1998; ref.] kimutatta, hogy idős izolált SzMV-ban szenvedő betegeken DHP-csoportba tartozó nitrendipinnel való kezelés az agyi történések (stroke) kockázatát és az összes kardiovaszkuláris esemény számát jelentősen csökkentette.

Jelen tanulmány a Syst-Eur adatainak post hoc elemzése, eldöntendő, hogy a nitrendipinnek van-e az időes diabéteszes (D-es) és non-diabéteszes (non-D-es) SzMV-os betegeken egymástól eltérő hatással.

4695, 60 éves vagy annál idősebb 160–210 Hgmm-es szisztolés és 95 Hgmm alatti diasztolés vérnyomású, egyensúlyban tartott D-es beteg adatait elemezték (kórisme-kritériumok: WHO, 1990). A kettős-vak vizsgálatba véletlenszerűen kiválasztott betegek egyik része aktív- [verum-; ref.] kezelésben, másik része placebo-terápiában részesült (a verum- és a placebo-kezelést kapók kiválasztása komputergenerált menetrend szerint történt).

A gyógyszeradagokat lépcsőzetesen emelték vagy csökkentették úgy, hogy az RR-t legalább 20 Hgmm-rel, 150 Hgmm alá vitték le. – Az aktív terápia az első vonalbeli nitrendipinnel indult, napi 10–30 mg-os dózissal, szükség szerint kiegészítve vagy helyettesítve napi 5–20 mg második vonalbeli enalaprillal vagy naponta



adott 12,5–25 mg harmadik vonalbeli hydrochlorithiaziddal, esetleg mindkettővel.

A vizsgálat végpontjai: – az „end-point committee” által jóváhagyottak – cerebrovaszkuláris (CV) infarktus (stroke), szívégtelenség, szívmegállás (MI), hirtelen (szív)halál.

A 4695 probandusz közül 492 (10,5%) D-es volt, akikből 226 (52,8%) orális antidiabetikumot kapott, 12-nek (2,4%) inzultust adtak, 51 (10,3%) mindkettőt kapta [nyilván az utóbbiak is 2-es típusú cukorbetegségek voltak, ugyanis, ha valamilyen okból, például elhízástól inzulinrezisztencia fejlődik ki, azt a még ép hasnyálmirigy béta-sejtek hiperinzulinémiával kompenzálják; a sérült béta-sejtek azonban nem képesek eléggé kompenzálni, ezért a glukóz-intolerancia különféle fokozatai alakulnak ki, teljes kimerüléskor pedig inzulinhiányos állapot lép föl; ebben az esetben a 2-es típusú cukorbetegség is csak inzulinvaló tartható egyensúlyban; ref.].

A D-esek, ill. a non-D-esek testtömeg-indexe (BMI) 28,3 vs. 27,00; a se. glükóz-szint 1,9 vs. 1,6 mmol/l; a HDL-cholesterin-koncentráció 1,3 vs. 1,4 mmol/l volt. [Az elhízottság jellemzésére – már megközelítően másfél évtizede tudott – sokkal többet mondóbb a derék-csípő hányados mérése és feltüntetése: sem magas vérnyomásban, sem 2-es típusú D-ben nem gyakoribb az elhízást jelző BMI kóros értéke, mint egészséges populációban, gyakoribb azonban a derék-csípő hányados eltérése; a hűdések gyakorisága is a derék-csípő hányados (DCsH) eltéréseivel, nem pedig a BMI-értékekkel korrelál; az IHD gyakorisága is a DCsH-sal mutat összefüggést és fordított arányban áll a BMI kóros értékeivel; a MI gyakorisága és azt követően az életben maradás esélye csupán a hasi-zsírgyök elhízást jelző DCsH függvénye (a DCsH ugyanis az elhízás típusára {„Falstaff”, „Venus”, illetve „Rubens”}, a „body mass index” {BMI} értéke viszont az elhízás mértékére utal.) 1997-ben mutatták ki, hogy a TNF- $\alpha$  fő termelődé helye a visceralis zsírszövet és felszaporodása inzulinrezisztenciát hoz létre; ref.] [A DCsH és a BMI kérdés tárgyalását lásd Pogácsa „A 2-es típusú cukorbetegségtől a metabolicus X-szindrómáig” c. kitűnő összefoglalásában: Orv. Hetil., 1999, 140, 635–640; ref.]

Cukorbetegségeken a szisztolés RR középértéke az aktív terápia hatására  $13,5 \pm 16,5$ , a diasztolés  $2,9 \pm 7,8$  Hgmm-rel esett, a placebo-csoportban  $22,1 \pm 14,5/6,8 \pm 8,2$  Hgmm-rel. D-eseken az aktív gyógyszeres kezelés az összhálozást 76%-kal, a KV mortalitást 75%-kal, a kardiális történeteket 68%-kal, a stroke előfordulását 73%-kal és az összes kardiális történeteket 63%-kal redukálta; no-D-eseken a verum-terápia az összes kardiális történetet 26%-kal, a nem fatális cerebrovaszkuláris (CV) infarktust 38%-kal csökkentette. – Az antihipertenzív terápia D-eseken szignifikánsan csökkentette a KV mortalitást és a nem-fatális stroke-ot, a KV események fellépésének gyakoriságát; míg a non-D-eseken csupán CV infarktust és a KV szövődményeket. Látható, hogy – az össz-kardiális mortalitást és az össz-kardiális történeteket tekintve – a gyógyszeres kezelés hatása cukorbetegségeken – a non-D-esekhez viszonyítva lényegesen jobb volt. A placebo-kohorszoban a relatív kockázat kétszeres volt a gyógyszeresen kezelt D-eseknél ( $P < 0,01$ ) – függetlenül a medikáció módjától. A kóros történetek előfordulása kétszeres volt a cukorbetegségeken [ $P < 0,01$ ; ref.] – A gyógyszerrel kezelt D-eseken jelentkező többet rizikó arra a szintre csökkent le, mint a nem cukorbeteg csoportban és ez így volt akkor is, ha a terápia csak nitrendipinből állt vagy ha a probandusz a nitrendipin kívül más gyógyszert is kapott.

Egyértelműen bebizonyosodott, hogy CaChB1 dihydropyridin-kezelés jóval több hasznot hozott D-eseken, mint non-D-eseken; a KV kedvező hatás független volt attól, hogy a beteg monoterápiaként csupán nitrendipint szedett, vagy még enalapril avagy hydrochlorotiazidot, esetleg mindkettőt vagy nitrendipin helyett az előbb felsorolt gyógyszereket. [A lényeg tehát megfelelő vérnyomáscsökkentés komolyabb mellékhatás nélkül; ref.] – 5 évre és 1000 betegre számítva D-eseknél 178 súlyos szövődmény, non-D-eseknél 31 lenne megelőzhető.

A SHEP-vizsgálat [Systolic Hypertension in the Elderly in Europe, 1991; ref.] már évekkel ezelőtt kimutatta, hogy mind a végzetes, mind a nem végzetes szélütés jelentősen ritkább volt azokon, akik kis adagú diuretikus kezelésként napi 12,5–25 mg chlotha-

lidont szedtek, mint azoknál, akiknek nem adtak vizelethajtót. A SHEP-tanulmány szerint az antihipertenzív kezelés D-eseknél és non-D-eseknél egyformán hasznos volt: a KV szövődmények fellépését 34%-kal csökkentette [96%-os konfidenciaintervallum (CI), 54–6%; utóbbiaknál 95% CI, 45–21%] [konfidencia – a statisztikai megbízhatóság; konfidenciaintervallum – statisztikai jellegű mérési, észlelési eredmények közelítő megbízhatóságának alsó és felső határa, amely az előírt valószínűséggel tartalmazza az eloszlás ismeretlen paraméterét; ref.]

A vizsgálatban a nitrendipin nagyobb védelmet nyújtott D-eseknek, mint a SHEP Trialban a kis dózisú thiazidok ( $P < 0,01$ ); a DHP-ek kifejezettebb védőhatása valószínűleg a nitrendipinnek az anyagcsere-mellékhatások hiányára (glükózintoleranciafokozódás, lipidanyag-csere-rendellenességek) vezethető vissza, amellett a CaChB1-k (beleértve a DHP-eket is) jó hatással vannak a vérreológiai paramétereire és az endothelműködésre is, védik továbbá a D-es vesét [CaChB1-knak a D-es renális védő hatását eldöntendő, még sok bizonyító adatra van szükségünk; ref.].

Összefoglalva megállapítható volt tehát, hogy a dihydropyridinen alapuló antihipertenzív terápia különösképpen idős D-es SzMV-os betegeknek bizonyult hasznosnak. [A konklúzió levonásának illetően megfogalmazása pontatlan, mivel ez – a fenti vizsgálat alapján csupán a DHP-származék nitrendipinre mondható és nem a többi DHP-ekre is, mint pl. az amlodipin-, felodipin-, az isradipin-, a nifedipin-, a nimodipin-, a nisoldipin- és a lacidipinre; csupán azt mondhatjuk, azok a vizsgálatok, amelyek végkövetkeztetése az volt, hogy DHP-származék nisoldipin (ABCD Trial, 1998), valamint az amlodipin (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Randomized Trial, 1995), káros, továbbá azon következtetések, miszerint általában a CaChB1-k idős D-es SzMV-osokon ártalmasak (Established Population for Epidemiologic Studies of the Elderly, 1996), – a gondos reanalízisek alapján – tévesek hibásak voltak; ref.]

Fischer Tamás dr.



**A cytotoxicus chemoterapia szerepe az agresszív és malignus hypophysisdaganatok kezelésében.** Kaltsas, G. A. és mtsai (Dept. of Endocrinol., St. Bartholomew's Hosp., London, United Kingdom EC1A 7BE): J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 4233–4238.

Szerencsére a hypophysisdaganatok az összes előforduló tumornak mintegy 0,02–0,025%-át teszik ki a lakosságra vonatkoztatva és többnyire kedvező lefolyásúak. Vannak azonban köztük malignus és igen agresszív formák is, ezek megfelelő gyógykezelése nem könnyű. A daganatok többsége secretoros jellegű, gyógykezelésük a transsphenoidalis és/vagy transfrontalis sebészi eltávolításon kívül külső sugarazású radiotherapiából, továbbá hormonális kezelésből (dopamin-agonisták, somatostatin-analógok, esetenként tamoxifen) áll, az eredmények azonban korántsem megnyugtatóak.

A londoni szerzők más neuroendokrin daganatok chemoterapiás kezeléséből kiindulva (nitrosourea és 5-fluorouracil) kísérelték meg saját malignus, illetve agresszív hypophysisdaganatos betegük kezelését ugyan ezen szerekkel. A közlemény részletesen ismerteti annak a 7 betegnek a kórlefutását, akiket a már feltüntetett és elfogadott kezelési módokon kívül ezzel a chemoterapiás kombinációval próbáltak kezelni. A 7 betegből 4-nek volt malignus prolactinomája, az agresszív macroadenomák (valamennyi férfi beteg) megoszlása a következő volt: prolactinoma, acromegalia és Cushing-betegség.

A malignus daganatok áttéteket adtak a májba, a tüdőbe, a csigolyákba, továbbá a különböző agylebenyekbe. A 4 beteg közül 1 már előzetesen Carboplatin kezelést is kapott, ezt a nitrosourea és 5-fluorouracil 6 ciklusa után többször megismételték és 11 éves elfogadható életet tudtak így biztosítani számára. Egyébként a malignus hypophysistumorú betegek valamennyien meghaltak a bevezetett chemoterapiától számítva 3–6 hónap, illetve 3 év múlva.

A 3 agresszív (jelentős kiterjedésű) tumoros beteg több cikluson keresztül kapta a kombinált chemoterapiát, a legutolsó beteg a ciklus után még carboplatin és 5-fluorouracil terapiát is kapott többször. Egy beteg 6 hónappal a chemoterapia indításá-

tól számítva halt meg, a másik 2 beteg azonban 4, illetve 5 évvel a chemoterapia bevezetése után még életben van.

A eredmények alapján a szerzők úgy látják, hogy a malignus, illetve igen agresszív hypophysisdaganatos betegek kezelésébe az elfogadott terapiás elvek mellett nincs kockázata az általuk korán megkezdett kombinált chemoterapiának, mert szerencsés esetekben tartós klinikai javulás idézhető elő. Újabban a közlemény szerzői kiegészítésként Carboplatint kombinálnak etoposiddal.

Iványi János dr.

**Viszketéssel járó dermatosisok: A kombinált mometazon-furoát és loratadin terápia klinikai tapasztalatai.** Mauracher, E. H. és mtsai (Hagenbuchen Str. 6., 4144 Arlsheim, Svájc): Modern Medicine of the Middle East, 1998, 15, 37–41.

A cikk egy olyan nyitott, multicentrikus, nem összehasonlító vizsgálatról számol be, amelyben a loratadin és a lokális mometazon-furoát együttes kezelés hatásosságát, biztonságosságát és a compliance-re kifejtett hatását vizsgálták, viszketéssel járó dermatosisokban. A loratadin második generációs non-sedatív antihisztamin. A loratadin hatásosságát a bőrgyógyászati indikációkban már több nemzetközi vizsgálat is bizonyítja. A mometazon-furoát lokális szteroid, amely szintén kiváló gyulladásgátló és viszketéscsillapító hatásáról ismert és egyike az első nagyhatékonyságú, alacsony kockázattal alkalmazható kortikoszteroidoknak.

A kezelést 1995. novembere és 1997. márciusa között 328 orvos végezte (házi orvosok, bőrgyógyászok, gyermekgyógyászok). A vizsgálatba négy arab országból (Egyiptomból, Kuvaitból, Szaúd-Arábiából és az Egyesült Arab Emírátsokból) összesen 5024 beteget vontak be. A bekerülés feltétele volt a 2 évnél nagyobb életkor és hogy legalább közepes vagy súlyos viszketési tünetei legyenek a betegnek.

Mindkét készítményt naponta egyszer alkalmazták. A loratadint 10 mg-os tablettá, illetve 5 ml szirup formában, a mometazon-furoátot indikációnak megfelelően krém, kenőcs vagy oldat formában használták.

A viszketést, bőrpírt, hámlást, kérgesedést, hólyagokat, papulákat, lichénificatiót és a verejtékezést figyelték a kezelés alatt. A tüneteket erős, közepes, gyenge és tünetmentes kategóriákba sorolták. A kezelés sikerességét, a mellékhatásokat és a tolerálhatóságot is értékelték egy kvalitatív skála szerint. A betegek tüneteit a vizsgálatba vételkor, egy ellenőrző vizsgálatkor és a kezelés végén rögzítették. Az átlagos kezelési idő 12,8 nap volt.

A kezelések hatásosságát 5 kategóriába sorolták: tünetmentes, jelentősen javult, közepesen javult, kicsit javult, változatlan. A betegek 82%-a teljesen tünetmentessé vált, míg további 15,3%-nál jelentős javulás volt megfigyelhető. Minden vizsgált tünet, elváltozás szignifikánsan enyhült.

A tolerálhatóságot az orvosok és a betegek 94,4%-ban találták nagyon jónak, és 3,4%-uk jónak. A betegek 2%-a számolt be rövid ideig tartó, enyhe mellékhatásokról, de ezeknél a betegeknél is sikeresen folytatták a terápiát. Olyan mellékhatás, ami a kezelés megszakításához vezetett, csak az 5024 bevont beteg 0,2%-ban fordult elő.

Mivel a vizsgálat a bőrgyógyászatban már külön-külön is hatásosan alkalmazott készítményeket használt, így a vizsgálat igazi célja annak eldöntése volt, hogy van-e synergista hatása a kombinált kezelésnek. A terapiás eredmények a hatás gyors fellépését, 2 héten belül a betegek 82%-ának teljes gyógyulásával igazolták. A monoterápiáknál leírt 50–64%-os teljes tünetmentességi aránynál ez az eredmény jelentősen jobb.

A viszketéssel járó bőrbetegségek kezelésében tehát a lokális mometazon-furoát és loratadin kombinált terápia igen hatásosnak és nagyon jól tolerálhatónak bizonyult. A vizsgált indikációkban a két hatóanyag együttes alkalmazása igen komoly klinikai lehetőséget mutat. A viszketéssel járó bőrbetegségek gyógyításánál érdemes tehát a kombinált kezelést is mérlegelni. A vizsgálat eredményességéhez hozzájárult, hogy a loratadin tablettá és szirup formában is elérhető, mivel igen sok gyermeket és fiatalt is bevontak a vizsgálatba. A mometazon-furoát szteroid terápia biztonságosan alkalmazható gyermekek és fiatalok esetében is, amit már korábbi vizsgálatok is bizonyítottak.



[Ref.: A mometazon-furoát biztonságos alkalmazhatóságát támasztja alá az a tény is, amire a cikk is utal, hogy a mometazon-furoát az egyetlen olyan lokális szteroid készítmény, amit az USA-ban hivatalosan jóváhagytak gyermekgyógyászati alkalmazásra. Ne vonjuk meg a felnőttektől se azt a biztonságot, ami a gyermekgyógyászatban követelmény.]

Gesztes Ákos dr.

## Közegészségügy, járványügy

Több államra kiterjedő, élelmiszer eredetű hepatitis-A járvány. Huti, Y. J. és mtsai (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta): N. Engl. J. Med., 1999, 340, 595.

A hepatitis-A (HA) fertőzéseknek az USA-ban legfeljebb 5%-a származik élelmiszerektől, melyek nem frissek, ill. nem hőkezelték. A HA megbetegedések 40%-ban ismeretlen eredetűek. Utóbbiak felderítéséhez kívánnak a szerzők segítséget nyújtani.

A HA diagnosisa a klinikai tüneteken és a HVA ellenes IgM típusú antitestek kimutatásán alapult. Az első megbetegedéseket 1977 elején, egy hónapon belül észlelték Michigan államban egy iskolai körzetben. A megbetegedési csúcsot 50 nap alatt újabb esetek követték. Michigan egy másik területén, ugyancsak egyetlen körzetben észlelték HA-fertőzést, melyet a kontaktok között 6 héten belül újabb esetek követték.

Maine államban szintén az iskolai étkezést igénybe vevő személyek között lépett fel 1997 első negyedében HA-fertőzés.

A járványok kitörése előtt 5–6 héttel fogyasztott élelmiszerek közül a szabadföldön termelt, fagyasztott földieper került gyanúba, mint a fertőzés forrása. A két államban és néhány más vidéken összesen 98 betegen – akik bizonyítottan nem hagyták el lakóhelyüket – végeztek HVA RNA bizonyítási vizsgálatot polymerase láncreakciós módszerrel. További 61, feltehetően Mexikóban fertőződött beteget is vizsgáltak. Reverz transcriptase eljárással a vírus genom VP3–VP1 és VP1–P2A junkciót is vizsgálták, valamint sequentiaanalízist végeztek.

Az összes HA megbetegedések száma a vizsgáltaknál magasabb volt:

Michigan államban 213 eset 23 iskolából, Maine államban 29 beteg, 13 iskolában. A megbetegedési csúcs 1997. márc. 3. volt, ami közös fertőzés forrásra engedett következtetni.

Az átlag 9 éves korú betegek a fertőzés feltételezett napján mélyhűtött földieperet fogyasztottak. Az epret 1996-ban Mexikóban termelték. A csomagolást a FDA ellenőrizte: a mosás klóros vízzel, az aprítás mechanikusan történt. Fagyasztás után az epret hűtve szállították, a csomagokat az iskola konyhájában bontották fel, kézi kontaktusra ezt megelőzően nem került sor. Az epret 13 állam iskolába szállították, tömeges megbetegedésre azonban csak két állam 3 régiójában került sor. A többi területen 2–9 HA esetet figyeltek meg.

A HA vírusgenom-régió vizsgálata és a sequentiaanalízis eredménye a két államban azonos volt, csupán 2 Maine állambeli beteg HAV RNA sequentia-vizsgálata adott eltérő eredményt. A HA kontakt személyek (4 beteg kivételével) szintén azonos genetikai tulajdonságú vírussal fertőződtek.

Az eper zártláncú szállítása kizárta a csomagolást követő fertőződést. Ennek forrása az eper fekáliával történt kontaminációja, mely hőkezelés hiányában hosszú ideig fennmarad. A fekália egy évvel korábban, öntözéssel került az eperre, esetleg a rossz higiénés viszonyok között élő termelők kezéről. A tömeges HA megbetegedés tanulságaként az iskolákban azoknak az élelmiszereknek a fogyasztását, melyek nem hőkezelték, korlátozták.

Holländer Erzsébet dr.

## Orvostudomány

Az adatközlés pontossága eredeti közlemények rövid összefoglalóiban. Pitkin, R. M., Branagan, M. A., Burmeister, L. F. (10921 Wilshire Blvd, Suite 403, Los Angeles, CA 90024-3908, USA): JAMA, 1999, 28, 1110–1111.

Mivel sok esetben a cikkből csak az abstractot olvassák el, a közleménynek ezt a részét pontosan kell megszerkeszteni. A szerzők munkájuk során azt vizsgálták, hogy a rövid összefoglaló mennyire egyezik meg a cikk tartalmával.

Az 1996. július 1.–1997. június 30. közötti időszakból hat folyóirat – An-

nals of Internal Medicine, BMJ, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Canadian Medical Association Journal – 44–44, legalább kétoldalas eredeti közleményét választották ki véletlenszerűen. Ezután az egyik szerző tüzetesen összehasonlította az abstractot a közleménnyel. Kétféle eltérést kerestek; 1. olyan adatokat, melyek különböztek a cikkben lévőtől (a kerekítésből származó kisebb különbségeket nem vették eltérésnek, amennyiben a kerekítés helyesen történt, ill. a cikkben szereplő adat volt a pontosabb); 2. olyan adatokat, melyek csak az abstractban szerepeltek, a cikkben nem. Munkájuk során azt nem nézték, hogy a cikkben lévő információ egésze megjelenik-e az abstractban. A vizsgálatot úgy validálták, hogy a 44–44 cikkből véletlenszerűen hetet-hetet kiválasztottak és ezt egy másik szerző is áttanulmányozta; véleményük 90 százalékban megegyezett.

Az eredmények azt mutatták, hogy a hiányos abstractok aránya újságanként 18 százaléktól 68%-ig terjedt. Az 1-es típusú hiba gyakorisága szignifikánsan magasabbnak bizonyult (a hibás abstractok 25%-ában mindkét hiba előfordult). A szerzők nem találtak összefüggést aközött, hogy az abstract típusa strukturalt-e vagy sem. Az esetek többségében a hiba nem vezetett súlyos félreértéshez (kisebb különbségek az esetszámban); volt azonban olyan is, amikor a 15 éves túlélés esetében az abstractban 48, míg a cikkben 58%-os túlélés szerepelt.

A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a folyóirat szavahihetőségének a megóvása érdekében a már megjelenés előtt álló kéziratot a szerkesztőségek munkatársai részletesen ellenőrizték.

Vásárhelyi Barna dr.

[Rovatvez.: A rövid közlemény fontos kérdést tárgyal. Hazai gyakorlatunkban is található a semmitmondó összefoglalás. A szerző leírja benne, hogy a dolgozatban mi mindennel foglalkozott, de azt, hogy mire jutott, már nem. Az összefoglalás a közlemény konkrét, tömör, hű tükre kell legyen.]

Incze Ferenc dr.



## Orvosi statisztika

**A korreláció és regresszió helytelen használata három orvosi folyóiratban.** Porter, A. M. W. (Redcrest, Health Rise, Camberley, Surrey, UK): J. Roy. Soc. Med., 1999, 92, 123.

A közlemény a British Medical Journal, Lancet és New England Journal of Medicine folyóiratokban 1997-ben megjelent közleményekben vizsgálja a korrelációs együttható és a lineáris regresszió orvosi alkalmazása során gyakorta elkövetett hibákat. A klinikai vizsgálatok sokszor irányulnak annak eldöntésére, hogy két változó között lineáris kapcsolat áll-e fenn és ha igen, mi ennek az összefüggésnek a matematikai alakja. A korrelációs együttható ( $r$ ) értéke részben az első kérdésre adja meg a feleletet, hiszen  $r^2$  azt tükrözi, hogy a függő változó értékeiben megfigyelt szórás hány százalékát magyarázhatjuk meg a független változó különböző értékeivel. A mérési pontokra illesztett regressziós egyenes ugyanakkor a változók mennyiségi kapcsolatát ragadja meg és azt jelzi, hogy a független változó egységnyi megváltozása milyen hatást gyakorol a függő változóra.

A változók közti kapcsolatról sokat elárul a vizsgálati adatok grafikonja is, de a megalapozott következtetések levonásához statisztikai próbákra (rendszerint  $t$ -próba) van szükség. Ezek a próbák azt a null hipotézist vizsgálják, miszerint a két változó között nem áll fenn lineáris kapcsolat. Amennyiben a mintából számított  $t$  statisztikához tartozó valószínűség ( $P$ ) kisebb, mint a választott küszöb érték (rendszerint 5% vagy 1%), a kiinduló hipotézist elvetjük és feltételezzük, hogy a vizsgált változók valamilyen lineáris összefüggésben állnak egymással. A tudományos közleményekben gyakorta fellelhető hibák és hiányosságok alapvetően torzít-

hatják ezeket a következtetéseket és megnehezíthetik az olvasók számára az adatok pontos értelmezését.

Az elemzés 15 hibakategóriát tárt fel, a lényegesek közül 8 különösen gyakori. A hibák egy része a vizsgálati adatok bemutatásánál jelentkezik. Az  $x$ - $y$  grafikonokon gyakorta nyilvánvalóan kiugró értékek is láthatók miközben a szerzők nem utalnak arra, hogy a statisztikai feldolgozásban szerepeltek-e ezek az adatok és ha nem, mik voltak a kizárás feltételei.

A hibák másik csoportja a korrelációs együttható számításával és az eredmények ismertetésével függ össze. Gyakran előfordul, hogy a szerzők a Pearson-féle korrelációs együtthatót számítják ki, noha legalább az egyik változó diszkrét vagy nem-normális eloszlású és ilyenkor a nem-paraméteres Spearman-féle korrelációs együttható jellemzi a változók kapcsolatát.

Az orvosi konklúziók levonásánál önmagában meghatározó jelentőséget tulajdonítanak az  $r$  értékhez kapcsolódó  $P$  valószínűségnek, noha ez erősen függ a minta elemszámától. Kellően nagy esetszám mellett gyenge korrelációk is szignifikánssá válhatnak, de ez korántsem jelenti azt, hogy a vizsgált változók között klinikailag is releváns lineáris kapcsolat áll fenn. Sokszor okoz félreértést az is, hogy a korrelációs együtthatót nem-lineáris kapcsolat esetében is alkalmazzák, amikor  $r$  értéke egyáltalán nem méri a változók összefüggését. A lineáris kapcsolat szorosságát ugyanakkor jól jellemzi az  $r$  érték 95%-os megbízhatósági tartománya, ezért különösen szembeszökő, hogy a közleményekben csupán elvétve közlik ezt a tartományt. E hiányosságért csak részlegesen tehető felelőssé az elterjedten használt statisztikai programok, melyek alapértelmezésükben adják meg a korrelációs együttható 95%-os megbízhatósági tartományát.

A közlemények elemzése számos hibát tárt fel a regressziós elemzés al-

kalmazásában is. Gyakori, hogy a mérési adatokat feltüntető ábrákon a szerzők az egyenes egyenletének mellőzésével rajzolják be a regressziós egyenest. Sokszor fordul elő, hogy olyan tartományban illesztik az egyenest, amelyben nagyon egyenetlenül oszlanak el a mérési adatok, például a tartomány szélein csupán egy-két mérési adat található. A szerzők általában nem közlik, hogy mely módszert (pl. a legkisebb négyzetek módszere) alkalmazták az egyenes illesztésére, noha annak lefutása a választott módszertől függ. Számos közleményben okoz problémát, hogy nyilvánvalóan nem-lineáris kapcsolat feltárására is lineáris regressziót alkalmaznak, mely hamis következtetésekhez vezethet.

A közlemény nagy értéke, hogy ezeket a hibákat/hiányosságokat rendszerezi és bemutatja a statisztikai elemzés kivitelezésének és az eredmények bemutatásának helyes módszereit. Világosan kifejti, hogy a korrelációs számítás eredményeinek közlése kizárólag az  $r$  érték, a mintaszám, a  $P$  valószínűség (statisztikai szignifikancia szint) és a korrelációs együttható 95%-os megbízhatósági tartományának egyidejű megadásával teljes. Hasonlóképpen kell megadni a feltárt regressziós függvénykapcsolatot is, azaz közölni kell az egyenes egyenletét, a paraméterek értékét és szórását, továbbá a becslések hiperbólikus lefutású megbízhatósági tartományát is, mely világosan mutatja, hogy a modellel végzett becslés pontossága a tartomány szélei felé haladva fokozatosan romlik.

A megállapításokból szinte automatikusan következik a lektorok és bírálók felé megfogalmazott igény, hogy az orvosi közlemények szerzőitől a továbbiakban standard és strukturált formában követeljék meg a statisztikai elemzési eredmények bemutatását.

Deutsch Tibor dr.

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-9349-449



## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

### A lakosság tüdőszűrésének újabb aspektusai

*T. Szerkesztőség!* Érdeklődéssel olvastuk *Ostoros Gyula dr. és mtsai „Gondolatok a tüdőrák szűrővizsgálatáról”* (Orvosi Hetilap, 1998, 139 (42), 2491–2494) című közleményét, mivel mi is hosszú időn át tanulmányoztuk ezt a területet. A közleményben felvetett néhány kérdéshez kívánunk kiegészítő adatokat ismertetni saját eredményeink alapján. Tevékenységünk hosszú időre nyúlik vissza, amelynek fontos mozzanata volt a Kőbányán 1968–1997 között végzett prospektív longitudinális epidemiológiai vizsgálat azzal a céllal, hogy meghatározzuk azokat a kardiopulmonológiai rizikócsoportokat, amelyek alkalmasak a lakosság szélesrétegeinek a célzott szűrésére. E vizsgálat keretében 1975-től foglalkoztunk a tüdőrákra vonatkozó rizikócsoportok meghatározásával, s e témakörben az Orvosi Hetilapban is ismertettük az eredményeinket (Medline-n elérhetőek). A kőbányai vizsgálatban részt vett lakosság létszáma (a 40 éven felüli lakosság 92%-a, 30 561 egyén) és az eltelt követési idő (23 év) alapján az országos adatokra megbízhatóan lehet következtetni. *Ostoros dr. és mtsai* szerint „A magyarországi adatok sajnos nem adnak felvilágosítást a kiszűrt betegek histopathológiai megoszlásáról”. Ezzel a kérdéssel két közleményünkben is részletesen foglalkoztunk: „Tüdőrák rizikótényezők jelentősége a különböző sejttípusú tüdőrákok kialakulásában” (Orv. Hetil., 1989, 1773–1776) és „A lakosság ernyőkép-szűrővizsgálatának korlátai és lehetőségei a tüdőrák felkutatásában” (Orv. Hetil., 1989, 1657–1661). A közleményekből kiemeljük: A planocellularis és adenocarcinoma sejttípusú rák és a perifériás lokalizáció, a műthetőség és a szűrés effektusa között összefüggést találtunk. *Ostoros dr. és mtsai* véleményét, amely szerint „a tüdőrák szűrésének hatékonysági analízisét együttesen szükséges elvégezni más EF-szűréssel kiemelhető betegségekkel”, „a 40 éven felüli erős dohányosok tüdőrákszűrése indokolt évenként”, valamint „a fentiek alapján hazánkban a szűrőhálózat elsorvasz-

tása helyett karbantartása indokolt” saját eredményeink nagymértékben alátámasztják. Kőbányán 20 évvel ezelőtt kezdtük el a tüdőrák (tüdőtbtc is) rizikócsoportjaiba tartozók évenkénti célzott szűrését (a nem veszélyeztetettek 2–3 évenként kerültek szűrésre). A szűréssel felfedezett tüdőrákos betegek resectiók rátája 46,5%, öt éven túl is élő 10,8% volt. A panasszal kiemelt resectiók rátája 17,2% volt 10 éves megfigyelési időszak után. *Ostoros dr. és mtsai* által közölt országos (válogatás nélküli) szűrési adatokhoz képest mindkét csoportban magasabbak (a szűrt csoport 34,3%, panaszos 13,7%) az eredmények. A magas kockázatú csoportokba tartozók egyéni felvilágosításával elértük az évenkénti szűrésen a csaknem teljes körű részvételt, valamint azt, hogy panasz esetén „idő előtti” vizsgálatra jelentkeztek: így a szűrési effektus tovább nőtt. Ezt célozta továbbá a tüdőrák, tüdőtbtc rizikócsoport szűréshez kapcsolt szívérrendszeri rizikócsoportokra célzott szűrési rendszer bevezetése, amelyet széles körű matematikai elemzés előzött meg. Ezen eredményekre alapozva dolgoztuk ki, s vezettük be azt a korszerű számítógépes lakossági szűrőrendszerünket (KAPUS a rendszer neve), amelyet már több helyen alkalmaznak a fővárosban, és sikeresen együttműködik a háziorvosi ellátással is. Reményeink szerint a rendszer használata a preventív ellátásban a jövőben felértékelődik.

*Ábrahám Erzsébet dr.  
Dinya Elek dr.*

*T. Szerkesztőség!* Megtiszteltetés számunkra *Ábrahám Erzsébet dr. és Dinya Elek dr.* reflexiója a „Gondolatok a tüdőrák szűrővizsgálatáról” című közleményünkhöz (Orv. Hetil., 1998. 2491–2495). A témával kapcsolatos következtetések vonatkozásában egyetértés van közöttünk. Kritikai megjegyzésükre pedig, miszerint „a magyarországi adatok sajnos nem adnak felvilágosítást a kiszűrt betegek hisztopatológiai megoszlásáról” a válaszuk, hogy e megállapítást mi kizárólagosan az országos adatokra értettük, ismervén azt az igen fontos

munkásságot, amelyet *Ábrahám és Dinya* ebben a kérdésben kifejtett (Orv. Hetil., 1989. 1773–1776). Megjegyezzük, hogy az újabb adatok szerint a fejlett országokban az adenocarcinomás tüdődagaganatos megbetegedések számának egyértelmű növekedése figyelhető meg mind a férfiak mind pedig a nők vonatkozásában. Ma már ez a leggyakoribb tüdőrák sejttípus. Ennek a változásnak a pontos oka nem ismeretes, bár felvetik a füstszűrős cigaretták kóroki szerepét. (A füstszűrős cigaretták szívása során a tüdőbe bejutó kisebb részecskék miatt a mély légutak károsodnak és a carcinogenesis alveolaris szinten indul meg.) A Magyar Tüdőgyógyász Szakmai Kollégium 1999. áprilisi ülésén tárgyalta a tüdőrákkal kapcsolatos statisztikai adatok módosításának szükségességét. A tervezett módosítás figyelembe veszi a hisztológiai típusokat a feldolgozásnál. Teljesen külön elemzi a kissejtes és a nem kissejtes tüdőrák statisztikai adatait, mely lehetőséget ad e két csoportban különállóan analízálni a terápia hatékonyságát és a túlélési mutatókat is. Szorosabb együttműködésre ösztönöz a kórház és a tüdőgondozók között. Hatékonyabbá kívánja tenni a tüdőrákos betegek követését, a betegek követési stratégiájának pontosabb kidolgozásával.

*Ostoros Gyula dr.*

### Hozzászólás a gamma-kés idegsebészeti alkalmazásához

„A gamma-kés stereotaxiás sugársebészetről. Új korszak az agysebészeten.” „Gamma-kés idegsebészeten” címmel – külföldi tapasztalatokra alapozva – két kiváló közlemény jelent meg a közelmúltban, amelyek ismét igen igényesen mutatják be az Orvosi Hetilap olvasóinak az agyi stereotaxiás sugársebészet elméleti alapjait és indikációs területeit. A kérdés ismételt felvetése igen aktuális, közismert ugyanis, hogy az idegsebészet és a sugárterápia szakemberei évek óta hiába kérik és sürgetik a *kielégítő kapacitású* agyi sugársebészet létrehozását, holott erre az új, kevésbé invazív terápiás modalitásra jelentős és égető igény van, az onkológiát nem is említve! Hazánkban az Országos Idegsebészeti Tudományos



Intézet az Országos Onkológiai Intézzel együttműködve – s ezt a tényt idézett két közlemény nem említi – a stereotaxiás agyi sugársebészetet Európában e szegényebb „térfelel”, úttörő módon, lassan tíz éve már bevezette és meghonosította, amelyre méltán lehetünk, és vagyunk ma is büszké! (Lásd: *Fedorcsák I., Kontra G., Horváth Á., Szabó L.*: Agyi stereotaxiás sugársebészet. A módszer ismertetése és az első hazai sugársebészeti rendszer bemutatása. *Orvosi Hetilap* 133, 289–293, 1992; *Horváth Ákos*: Stereotaxiás agyi sugárterápia. *Orvostudomány* 69, 265–278, 1994; *Fedorcsák I.*: Kandidátusi disszertáció.) A dolgozatok igen világosan kifejtik, hogy a gamma-kés terápia egy új dimenziót nyitott a sugárterápiában és bevezetése az agyi sugársebészet ideális hazai megoldását jelentené (egyébként Magyarország lakosságának akár kétszeresét is képes lenne ellátni!). Vajon miért csak viszonylag kevés gamma-kés centrum működik világszerte, annak ellenére, hogy az első gamma-kés installálása óta eltelt harminc év, s a stereotaxiás agyi sugársebészet a fejlett egészségüggyel rendelkező országokban régóta széles elterjedtségnek örvend! Rendkívül drága berendezésről van ugyanis szó, a teljes rendszer beszerzési költsége megközelítheti a 9 millió DM-t, azaz jóval meghaladja az 1 milliárd Ft-ot, amint azt a *grazi Königsmaier és mtsaitól* 1998-as dolgozatukból megtudhatjuk (*Acta Neurochirurgica*, 140, 1101–1111). Nyilvánvaló, hogy a bekerülési költségen túl még a kubar, s a hotel feltételek biztosítása a további installálási költségtényezőt jelent. Nem csoda tehát, hogy a még nálunk jobb anyagi helyzetben lévőket is megfontolásra készítették és készítetik ma is. (Pl. az állami egészségügyi szolgálattal rendelkező 58 millió lakosú Egyesült Királyságban kettő készülék működik, ebből az egyik magánbiztosítói alapon született és működik, Kanadában pedig egy se!).

Mivel a stereotaxiás agyi és „fejnyak” sugársebészet megvalósítható a gamma-késsel, illetve a stereotaxiás rendszerrel kiegészített lineáris gyorsítóval (LINAC), számos külföldi elemzés jelent meg, amelyek a szakmai összehasonlításon túl, a beruházás és a működtetés költségeinek elemzése alapján mérlegelik a választás lehetőségét (*Königsmaier et al.*: The costs of radiosurgical treatment:

Comparison between gamma knife and Linear accelerator. *Acta Neurochirurgica*, 140, 1101–1111, 1998; Gamma-knife versus stereotaktische Linearbeschleunigerbestrahlung. *Durchführung, klinische Ergebnisse und Kosten-Nutzen-Relation*. *Radio-loge*, 36, 345–353, 1996). Az az általános vélemény állapítható meg, hogy a gamma-késsel és a modern (multi-leaf collimatorral működő) stereotaxiás LINAC-kal végzett sugársebészet gyógyítási eredményei között szignifikáns különbség nincsen. Perspektivikusan tekintve, a LINAC-hoz adaptált sugársebészet talán jobban fejleszthető, mint a statikus gamma-kés, mert alkalmas lehet a legmodernebbnek tekintett ún. intenzitásmódulált sugárnyalábok (inverz tervek) megvalósítására is (*Mohan R., Leibel S. A.*: Intensity modulation of the radiation beam. In: *DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A.*: Cancer. Principles and Practice; Magyar Onkológia, 42, 133–137, 1998; példák: Köln, Berlin, Heidelberg stb.). Magyarországon mint említettük – bár az idegsebészet és a sugárterápia szakemberei évek óta sürgetik az igényes és kielégítő kapacitású agyi sugársebészet létrehozását – állami beruházásban eddig gamma-kés nem került beszerzésre. Magánforrásból történő megvalósítás sem sikerült, hiszen a beruházáshoz szükséges hitel megtérülése (reimbursement) csak úgy érhető el, ha az egy beteg kezelésének fajlagos költsége igen magas lesz. Pl. a legolcsóbbnak számító prágai gamma-kés centrum is 9200 USA dollárt kér a kezelésért. Ilyen nagyságrendű költséget évi kb. 400–600 beteg esetén az OEP eddig még akkor sem vállalt, ha a tervezett centrum további 200 külföldi beteg ellátásával a fajlagos költséget radikálisan csökkentette volna! Van-e reális alapja és esélye a gamma-kés biztosított szakmai igényességnek olyan gazdasági helyzetű országban, amely sokkal kevésbé költségigényes módszerek bevezetését is kényszerűen elutasítja? (Az egy főre eső évi egészségügyi költség Magyarországon nem éri el a 400 DM-t!) Mit tehet ma az a néhány regionális idegsebészeti centrum, amely a sugársebészet adta előnyöket betegeinek haladék nélkül, végre biztosítani szeretné?

*Teljesen egyetértünk a dolgozatok megállapításával, hogy fejlettebb ideg-*

*sebészeti osztályoknak az agyi stereotaxiás sugárterápiára szükségük van!* Ennek megvalósítására a magyar sugárterápia rekonstrukciója kiváló és soha vissza nem térő alkalmat szolgáltat a korszerű lineáris gyorsítók telepítésével! Lehetne-e ezen a vonalon továbbhaladva a fejlesztésben előrelépünk?

A gamma-kés alternatívája a 2–4 regionális sugárterápiás centrumba, az elmúlt egy-két évben egyébként is installált vagy installálás alatt lévő, modern LINAC-hoz kiépítendő, ún. adaptált LINAC stereotaxiás sugárterápiás csomag, amely gazdaságilag megvalósítható és szakmailag – modern multi-leaf collimatorral – megfelelő sugársebészeti rendszert jelentene. A lineáris gyorsító stereotaxiás módszere ezen kívül alkalmazható a fejnyaki régiók és más testtájak igen nagy pontosságú (gamma-kés jellegű) sugárkezelésére is, így felhasználása sokkal sokoldalóbb lehet, mint a gamma-kés!

A centrumonként évente tervezett kb. 100–150 beteg agyi sugársebészeti kezelésének finanszírozására elegendő lenne esetenként az a HBOS összeg (átlagban 5,5–6 pont), amelyet nyitott (craniotómias) műtét esetén jelenleg is fizet az OEP. Ennek realitását saját példánkkal mutatjuk be. Jelenleg ebben az egyetemi centrumban már rendelkezésre állnak a digitális képalkotás által vezérelt stereotaxiás célzás tárgyi és személyi feltételei (2 CT, 1 MR, DSA készülék, üvegszál-hálózat a klinikai tömbök és a sugárterápiás centrum között, stereotaxiás célzó keretek, s képzett radioterapeuta, idegsebész és sugárfizikus), és rövidesen 3-D tervező rendszerrel vezérelt, csúcstechnológiát képviselő LINAC is működni fog a frakcionált kezelésekre alkalmas telecobalt berendezés mellett. Tehát a rendszer döntő, azaz legdrágább részei már új beruházás nélkül is rendelkezésre állnak.

*Hiányzik a stereotaxiás kiegészítő rendszer, amelynek ára kb. 55–65 millió Ft (3 centrummal számolva ez kb. 200–210 millió Ft, szemben egy centrálisan telepítendő egyetlen gamma-kés több mint 1 milliárdos installációs összegével).* A több centrum megtartása előnyösnek látszik a regionális ellátás, orvos- és szakorvos képzés, az utazási költségek csökkentése szempontjából, a gamma-kés telepítés viszont abból a szempontból lenne elő-



nyös, hogy egy csak erre specializált team jönne létre, amely az országból minden egyes beteget egy helyen centralizáltan látna el. A centralizálás véleményünk szerint csak akkor racionális, ha jelentősen olcsóbb lenne, mint a regionális ellátás. (Lásd cost-benefit kérdések, *Acta Neurochirurgica*, 140, 1101–1111, 1998 és *Radio-loge*, 36, 345–353, 1996).

Sajnos hiányzik az ésszerű finanszírozás is, hiszen jelenleg a kevésbé invazív, de persze „high-tech” feltételeket igénylő sugársebészetért (pontbesugárzás) legfeljebb 2,5 pont, míg az invazív, megterhelőbb nyitott sebészi kezelésért 5,5–7 HBCS pont jár. Reális lenne, hogy az invazív eljárást kiváltó sugársebészet is megkapja ugyanazt a finanszírozást, amellyel biztosítható a heti 1–3 sugársebészeti extra műszak!

*Horváth László dr.  
Dóczi Tamás dr.*

*T. Szerkesztőség! Horváth László dr. és Dóczi Tamás dr. azzal tisztelték meg az Orvosi Hetilap 139/44 és 140/7 számaiban megjelent dolgozatainkat, hogy olvasói levél formájában hozzászólással fordultak a Szerkesztőséghez. Tekintettel arra, hogy a hozzászólás nem a közlemények konkrét tartalmát érinti, hanem ennek kapcsán más, szakpolitikai, az eredeti dolgozatok tárgyát nem képező kérdéseket vet fel, válaszunkban előbb az OH-ban megjelentetett közlemények háttérét szeretnénk megvilágítani.*

Az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet 1995-ben szakmai programot állított össze és juttatott el a megfelelő szakmai fórumokhoz és a főhatósághoz, amely megvalósíthatósági tanulmány formájában tartalmazta az országos intézet középtávú terveit a komplex neuroonkológiai ellátást illetően. A tervezet részletesen felmérte az OITI teljes ilyen irányú tevékenységét, beleértve az egyikünk (FI) által akkor már több évre visszamenő sugársebészeti klinikai munkát is (FI egyik kidolgozója volt a tervezetnek). A neuroonkológiai program egyik elemét képezte a korszerű pontbesugárzás lehetőségének megteremtése a legjobb megoldásnak gondolt gamma-kés segítségével. Itt említanénk meg azt az alapvető ténytet, amely a program elindításának talán az egyik legfontosabb tényezője volt,

nevezetesen, hogy az OITI látja el országosan csaknem felét (42%) mindazon diagnózisoknak, amelyek potenciálisan a sugársebészet alanyai is lehetnek.

A szakmai előkészítéshez tartozott, hogy az OITI több munkatársra szerzett klinikai gyakorlatot és képesítést gamma-késsel végzett sugársebészetben [egyikünk (S. G.) és Major Ottó dr. Sheffieldben, S. G. és V. P. Charlottesville-ben]. Major Ottó dr. sugársebészeti kísérletes munka témában készül megvédeni Ph. D. értekezését, egyikünk (S. G.) Pekingben tanulmányozta és elvégezte a gamma-kés egyik továbbfejlesztett változatának tekinthető forgó rendszer (OUR system) bemérését (Szeifert G. T.: The rotating gamma system test. *J. of Radiosurgery*, 1999, közlésre elfogadva). Mindemellett nyitottak maradtunk más megoldások iránt is és az elmúlt évben egyikünk (F. I.) és Sipos László dr. a helyszínen tesztelték az akkor még első micro-multileaf kollimátorral szerelt, dedikáltan a központi idegrendszer célzott sugárkezelésére konstruált, lineáris gyorsító alapú NOVALIS rendszert (Brain Lab., München).

Miután az OH-ban publikáltuk a LINAC-kal szerzett klinikai tapasztalatainkat, ugyanezen fórumon kívántuk bemutatni a gamma-kés lehetőségeit és a külföldi együttműködés során nyert saját tapasztalatokat. Az OITI és az University of Virginia Lars Leksell Gamma Knife Center kooperációja alapján íródott közleményekben kerülni kívántuk az általunk is ismert, a külföldi szaksajtóban és fórumokon időről időre fellángoló, szakmainak álcázott LINAC kontra gamma-kés vitát. Ennek a polémia egyik muníciója az a finanszírozási számháború, amitől gondosan tartózkodni kívántunk, elkerülendő az ilyen összefüggéseiből kiragadott célszerű beállításokat, mint amivel a hozzászólás élt. Az OITI szakmai tanulmány egyébként részletesen tartalmazza a megvalósíthatóság finanszírozási feltételeit is.

Az említett két OH dolgozatunk közül az elsőben a gamma-kés idegsebészet történelmi háttérét és technikai alapjait a következő pedig gyakorlati alkalmazását, klinikai indikációit és eredményeit mutatta be. Amint azt előláróban már megjegyeztünk, a gamma-kés idegsebésze-

tet kizárólag szakmai tényekkel ismertető cikkeinkre érkezett hozzászólás döntően másról szól: az onkológiai alkalmazás mellett adaptálható lineáris accelerátor (LINAC) technikát méltatja. Szakmai szempontok és eredmények nélkül, szakpolitikai és költségtényező elvek alapján a gamma-kés idegsebészet magyarországi megalapításának realitásai ellen érvel. A gamma-kés idegsebészet szakpolitikai tényezőinek ismertetése nem volt célunk a cikkek írásakor és a téma terjedelmes volta miatt jelen válaszunk is csak a legszükségesebb utalásokra korlátozódhat.

Egyetértünk kollégáink azon álláspontjával, hogy az agyi sugársebészetre hazánkban már régóta igen jelentős és egyre sürgetőbb igény van, amelyet óriási kompromisszumokkal terheltlen csak szűk körben tudunk művelni. Az agyi sugársebészet ideális megoldását a gamma-kés sugársebészet bevezetése jelentené. Ezen alapvet mind a Magyar Idegsebészeti Társaság vezetősége, mind az érintett szakmai kollégiumok korábbi közös állásfoglalása, valamint Intézetünk minden fórumon képviseli és támogatja. A magyar idegsebészet nem rendelkezik szakmailag minden tekintetben megfelelő, kellő kapacitású sugársebészetre alkalmas eszközzel. Emiatt hazánkban a gamma-kés rendkívül széles indikációs körébe tartozó – pl. agydaganatban, agyi érmalformációban szenvedő – betegek egy része vagy nem jut ellátáshoz, vagy jóval nagyobb kockázattal, a beteget egészségileg, az egészségügyet és az intézményeket anyagilag nagyobb mértékben megterhelő módon kerülnek kezelésre.

A helyzetben csak valamelyest enyhít, hogy 1991 óta az OITI és az OOI együttműködésében egyikünk (F. I.) vezetésével működik LINAC sugársebészet, technikai okokból limitált indikációs területtel és erősen korlátozott kapacitással (80–100 beteg/év). Kérdés azonban az, hogy hazánk mely eszközt lenne képes a legjobban hasznosítani: a kollégák által ajánlott LINAC idegsebészeti alkalmazásra módosított, párhuzamos onkoradioterápiás hasznosítású változatát, vagy a speciálisan idegsebészeti tevékenységre kifejlesztett eszközt, a gamma-kést. Az eszközválasztáson túl, mind a külföldi, mind a hazai sugár-idegsebészeti tapasztalatok alapján egyér-



telmű, hogy azok a sugársebészeti egységek működnek gazdaságosan és megfelelő szakmai színvonalon, amelyek idegsebészeti centrumba integráltak és a berendezést kizárólag sugár-idegsebészetre használják. Ezt tükrözi az a tendencia is, hogy a LINAC alapú sugár-idegsebészethez most jelennek meg a speciálisan erre a célra kifejlesztett, másra nem használható, dedikált sugársebészeti egységek, amelyekkel értelemszerűen azonban még nincsenek hosszú távú klinikai tapasztalatok.

Szakmai eredményeit, a gyógyítási arányokat tekintve a gamma-kés idegsebészetet több mint 30 éves alkalmazásának eredményei igazolják. Az irodalom adatai szerint a közös indikációs területeket tekintve az alternatívaként kifejlesztett LINAC sugársebészet folyamatos műszaki fejlesztése ellenére sem tudta a mai napig a gamma-kést kezelési eredményeiben felülmúlni. A klinikai közlemények szerint a kezeléssel járó morbiditási kockázati arányok is a gamma-kés elsőségét bizonyítják a LINAC sugársebészet ellenében. Mindezen érveinket az irodalomban hozzáférhető számos LINAC-vizsgálati sorozat (pl. 1., 2., 3.) és a közleményünkben említett gamma-kés eredmények összehasonlítása igazolja. Mint kollégáink írják, „a gamma-kés és a modern [multi-leaf collimatorral működő (helyesebben micro-multi-leaf collimator)] LINAC gyógyítási eredményei között szignifikáns különbség nincsen”. Fontos lenne számunkra, ha megtudhatnánk ezen megállapítás irodalmi hivatkozásait is.

A hozzászólás a LINAC jobb fejleszthetőségét említi. A gamma-kés – annak ellenére, hogy eredményeit más modalitás nem múlta felül – folyamatos műszaki fejlesztés alatt áll, mint azt az újabb gamma-kés modellek megjelenése (pl. forgó rendszer) és a néhány havonta megjelenő újabb és újabb kezeléstervező programok bizonyítják. Az újabb modellek az előzővel kompatibilis rendszereket tartalmaznak, így lehetséges a régebbi berendezések megújítása csupán új alkatrészek alacsonyabb költségű beépítésével.

Egyetértve tisztelt kollégáinkkal, a költségtényezőket és a populációs igény kérdését mi is rendkívül fontosnak tartjuk. A gamma-kés beke-

rülési költsége a micro-multileaf-LINAC készülékével azonos szintű. Mint ismeretes, a jóval nagyobb fenntartási és szakember-foglalkoztatási költségek miatt a LINAC alkalmazási költségei a gamma-kés hasonló költségét is meghaladják, hosszú távon a LINAC használata nagyobb kiadást jelent. A gamma-kés egyetlen komolyabb üzemeltetés kapcsán felmerülő költsége a kb. 5 évente esedékes izotópcseré. A nagyobb szakemberigény miatt teljes egészében idegsebészeti használatú LINAC kihasználhatósága csupán egy-két műszakra korlátozódhat. A gamma-kés minimális fenntartási holtidővel és három műszakban, elvileg korlátlan üzemeltetési idővel működtethető.

Horváth László dr. és Dóczi Tamás dr. magyarországi szűkös anyagi körülmények miatt a több centrumban párhuzamosan létrehozható, onkológiával közösen működtetett, a már meglévő régebbi LINAC-készülékek rekonstrukciójával adaptált LINAC-központok elterjesztése mellett érvelnek. Mint fentebb említettük, a külföldi és a hazai tapasztalatok már csupán szakmai szempontok alapján is a dedikált eszköz mellett szólnak, az anyagi érvelés pedig ellentmondásos. A gamma-kés bekerülési költségeit ismertetik (az általunk ismert, konkrét ajánlattal dokumentált költségek alacsonyabbak), míg egyetlen központ részidejű használata mellett az ajánlott többi LINAC-központ bekerülési és fenntartási költségeit nem ismertetik. Külföldi példákkal illusztrálják, hogy egy gamma-kés központ többmillióos populáció kezelésére is alkalmas, de nem tudjuk meg, hogy a módosított onkológiai LINAC-központok részidejű idegsebészeti használata mely fejlett országokban mekkora számban, mennyire elterjedt megoldását jelentik a sugár-idegsebészethoz. Az Egyesült Államokban az utóbbi időben több világhírű idegsebészeti LINAC-központ váltott profilt és szerzett be gamma-kést (pl. San Francisco, Detroit, New York). Kollégáink hozzászólásukban az Acta Neurochirurgica közleményére (140, 1101–1111, 1998) hivatkoznak. Az idézett cikket mi is nagy érdeklődéssel olvastuk, ám úgy láttuk, annak megállapításai a hozzászólás érvelésével ellentétesek. Mint végkövetkeztetésként a cikk kifejti: a költségtényezők összevetése alapján meg-

felelő betegszám esetén (évi 215 beteg felett) gazdaságilag a gamma-kés a legmegfelelőbb alternatíva, alacsony betegszám esetén a – módosított, idegsebészeti alkalmazás mellett onkológiai indikációkra, frakcionált sugárterápiára is alkalmazott – adaptált LINAC a legjobb megterülő megoldás. A kizárólag idegsebészeti használatú LINAC nem mutat semmilyen költségelőnyt az egyéb alternatívákkal szemben. A gamma-kés relatív költségelőnyét nyújtó betegszám (évi 215 beteg) a magyarországi populációt és az egyes betegcsoportok incidencia-mutatóit ismerve egyértelműen a gamma-kés mellett és az onkológiával közösen használt adaptált LINAC alkalmazása ellen szólnak. Több ilyen LINAC-központ létesítése az Acta Neurochirurgica közlemény számításai alapján nem jelentene költség-megtérülést egy gamma-kés központ megteremtésével szemben, mivel azok egy gamma-kés központtal szemben is nagyobb költséggel és az onkológia párhuzamos igényei miatt csak korlátozott elérhetőséggel volnának működtethetőek. Arról nem beszélve, hogy jelenleg Magyarországon a meglévő és most tervezett LINAC-berendezések üzemeltetése is igen problematikus, mivel személyzet sem áll kellő számban rendelkezésre. Egy hasonló, ugyancsak a hozzászólásban idézett dolgozat (Becker G. és mtsai: Gamma-knife versus stereotaktische Linearbeschleunigerbestrahlung. Radiologe, 36, 345–353, 1996) adatainak részletes elemzése alapján a szerzők állításával ellentétben, a gamma-kés hosszú távon szignifikánsan költségkímélőbb alkalmazhatóságát mutattuk ki a sugárterápiát is képviselő Onkológiai Szakmai Kollégium részére készített előterjesztésünkben.

A gamma-kés a LINAC-központtal hasonló nagyságrendű bekerülési költségek mellett a nagyobb kihasználhatóság, a kisebb fenntartási költségek és így a kisebb betegenkénti ráfordítás miatt jelenen a magyar sugár-idegsebészet megfelelőbb módját. Kétségtelenül egyetértünk azzal a megállapítással, hogy a jelenlegi költségmegtérülési viszonyok között sugársebészeti központ pusztán magán alapokkal nehezen működtethető. Fontos kérdés, hogy „van-e alapja és esélye a gamma-kés biztosította szakmai igényességnek” a jelen hazai vi-



szonyok között. Úgy érezzük, mind szakmailag, mind pedig az alternatívák figyelembevételével költség-szempontból, a legmegfelelőbb megoldást a gamma-kés jelentené. Ám valóban az állami szerepvállaláson, a befektetők döntésén múlik, hogy az említett költségtényezők figyelembevételével egy nagyobb központban, nagy betegszámmal, vagy több kisebb, alacsonyabb betegszámmal működő központ megalapításában látunk nagyobb fantáziát.

A hozzászólás az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet és az Országos Onkológiai Intézet érdemeit említi a magyarországi sugársebészet elmúlt tíz évben történt LINAC-technikán alapuló megalapozásában. Nagyon örültünk, hogy pécsi kollégáink

büszkék Intézetünk és egyikünk (F.I.) vezette sugársebészeti tevékenységére, amelyet rendkívül fontosnak és korszakalkotónak tartunk. Közleményeinkben egyértelmű megfogalmazást nyert, hogy az Egyesült Államokbeli kollégáink közreműködésével írt, a Charlottesville-i központban nyert tapasztalataink alapján, kizárólag a gamma-kés idegsebészetről és annak is a jelenlegi gyakorlatáról és eredményeiről készültek írásaink, amelyek kereteit a sugársebészet egészének és hazai történetének ismertetése érthető módon meghaladta. Intézetünk (F.I.) és az Országos Onkológiai Intézet LINAC-sugársebészeti munkásságát méltató szavakhoz örömmel csatlakozunk. Mindezek alapján reméljük, hogy a magyarországi sugár-

sebészet fejlődése a betegek gyógyulását szolgáló legjobb megoldások irányában folytatódik.

**IRODALOM:** 1. Colombo, F. és mtsai: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: An update. *Neurosurgery*, 1994, 34, 14–21. – 2. Engenhardt, R. és mtsai: Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1990, 19, 1021–1026. – 3. Mendenhall, W. M. és mtsai: Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for acoustic schwannomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1994, 28, 803–810.

Fedorcsák Imre dr.  
Nyáry István dr.  
Szeifert György dr.  
Vajda János dr.  
Várady Péter dr.

## BESZÁMOLÓK

Újabb eredmények a Menière betegség non-invazív kezelésében  
A gyógyszeres kezelés késlelteti a sebészi terápiát 4-ik nemzetközi Menière betegség szimpózium (Párizs, április 11–14.)

Több mint 500 fül-orr-gége szakorvos részvételével zajlott Párizsban a 4. Menière betegség szimpózium, melyen 250 előadás hangzott el, és mind tudományos, mind társadalmi szempontból igen sikeres volt.

A szimpóziumot Prosper Menière születésének 200 éves évfordulója alkalmából rendezték meg. A Kölni egyetem Professzora, Olaf Michel ismertette Menière életútját, és kitért a nevének leírása körüli ellentmondásokra is. Lajos-Fülöp királynak írt levelében Menière csak a második e betűre tett ékezetet (l. közleményünk írásmódját).

A sebészek számára kihívás volt méltó módon reagálni a kongresszuson elhangzott nagyszámú, non-invazív terápiás lehetőségre. Olivier Colletti professzor, a veronai egyetem fül-orr-gégészeti klinikájának egyetemi tanára előadásában ismertette, hogy a megfelelő gyógyszeres kezeléssel a sebészi kezelés a betegség késői stádiumáig halasztható, és a gyógyszeres kezeléssel a betegek egyharmadában nagyon jó eredmény érhető el.

Általában a gyógyszeres kezelés 75–85%-ban megszünteti a szédülésszerű rohamokat, a fennmaradó csoportban sebészi eljárás, elsősorban szelektív vestibularis neurektomia indokolt. Véleményünk szerint azonban a betahistin és acetazolamid kezelés mellett a sebészeti kezelés későbbre tehető.

A betahistin kezelés mellett (az acetazolamiddal összehasonlítva) – Colletti professzor véleménye szerint – a javulás a rohamok gyakoriságának és súlyosságának csökkenésében látható. A javulást tükrözi az is, hogy a betegek hány százaléka került el a sebészi beavatkozást (betahistin esetében 65%, ill. acetazolamid kezelés mellett 41%).

Ugyanezt a hatást észlelték a vestibularis neurektomia utáni gyógyszeres kezelés esetén is, miszerint a betahistin kompenzáció – gyorsító hatása szignifikánsan nagyobb, mint a cinnarizine.

Egy másik előadásban Rudolph Häusler berni professzor felhívta a figyelmet a téves diagnosztikus veszélyre az időskorban jelentkező drop-attakok kapcsán. Ezen elesések gyakran eredményezhetnek kártörést, illetve combcsonttörést az idősebb betegekben. Sajnos, ezen betegekben a Menière betegség diagnosztikája később kerül megállapításra, mert általában először cerebrovasculáris betegségekre gondolnak. A beteg állapotának lényeges kérdése a tudatállapota. Ha eszméletét elveszti, akkor az ok általában cerebrovasculáris betegség. Az elesések tiszta tudat mellett inkább perifériás vestibularis laesióra utalnak – állítja professzor Häusler.

**Az idős beteg kezelése:**

A svájci professzor felhívja a figyelmet arra, hogy még korrekt diagnosztika esetén is óvatosan kell kezelni a Menière betegségben szenvedő idős betegeket. A vestibularis rendszerre ható gyógyszereket rosszabban tolerálják, sok a mellékhatás. Az antihistaminok, véleménye szerint Parkinson betegséget indukálhatnak, vagy depressziót válthatnak ki. Ezek a mellékhatások fiatal betegen reverzibilisek, idősebbekben azonban megmaradhatnak.

1993 és 1998 között kezelt 170 Menière beteg kezelése alapján Häusler professzor

véleménye az, hogy idősebb betegek esetében a betahistinnel jó eredményeket lehet elérni. A betahistin időseken is jól használható hatásos antivertiginosum. A cinnarizine is jó hatású, bár álmoságot és sedációt okoz. Véleménye szerint a flunarizine nem használható ezen betegekben. Mi a mechanizmusa a betahistin jó hatásának?

Macsán végzett kísérletek alapján kimutatták, hogy a kontroll csoporthoz képest a betahistin kezelés meggyorsítja a vestibularis működés javulását, mind a statikus, mind a dinamikus működéseket tekintve (Dr. Michel Lacour, Provence egyetem, Marseille). A betahistin egyaránt hat a preszinaptikus H3 histamin receptorokra, és a postszinaptikus H1 receptorokra.

**A referens megjegyzése:** A Párizsi Menière szimpóziumon jómagam is részt vettem. A rangos tudományos ülés minden klinikummal foglalkozó előadója, legyen bár a sebészi avagy a gyógyszeres kezelés híve, egyaránt hangsúlyozta a pontos diagnózis szükségességét és a téves diagnózis veszélyeit. Figyelembe véve a cerebrovasculáris betegségek és a Menière betegség magyarországi gyakoriságát, az idős korban kezdődő szédülésszerű rohamok esetén, főként, ha az drop-attakkal társul, elsősorban vertebrobasilaris keringészavarra kell gondolni. A betahistin, és a többi vaso-aktív szer mindkét betegcsoportban jó hatású. Idősebb emberben nemcsak a szedatív hatású medikációtól kell óvakodni, mint ahogyan arra Häusler professzor nagyon helyesen felhívta a figyelmet, hanem a labyrinth-működést megszüntető eljárások bármelyikétől is, mivel az agytörzsi centrális kompenzáció idős emberben már lassabban jön létre, és az idős beteg egyensúlyzavara tartóssá válhat.

Szirmai Ágnes dr.



**Fazekas Árpád: A nyíregyházi Erzsébet Közkórház centenáriuma 1899–1999.**  
Nyíregyháza, 1999, 206, 1.

Szívet-lelket melengető érzés egy jó könyv köszöntése, főleg akkor, amikor e munka betegellátó intézmény száz esztendejéről szól. Nagy dolgokról – törvényekről, orvosi iskolákról, felfedezésekről stb. – könnyebb írni, nagy összefüggéseket megállapítani, elhelyezni a tudománytörténelembe, de az igazi feladat „kisintézmény” múltját, fejlődését, eredményeit felvázolni. Pedig a nagy „egész” ezen intézmények történetének összessége is a kis sejtek, amelyek nélkül nincs semmi, nem valószínű, hogy nagy elképzelések. Ezért is kell különös figyelmet szentelni *Fazekas Árpád dr.* A nyíregyházi Erzsébet Közkórház centenáriuma. 1899–1999. című kötetének, amely A Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jósza András Kórházának száz esztendejét tárja fel, dokumentumokkal, korabeli felvételekkel, statisztikákkal illusztrál. *Fazekas Árpád* avatott tollú, kiválóan képzett orvos-történész, akinek munkássága nélkül aligha ismernénk Szabolcs-Szatmár-Bereg megye orvosi múltját, nélküle nem állna Nagykállóban a Korányi Frigyes és Sándor Emlékmúzeum, a tiszavasvári orvosgyógyászati-történeti múzeumi kiállítási gyűjtemény, nem láttak volna nyomdai napvilágot a megye orvostörténetével foglalkozó kiadványok. *Fazekas doktor* „intézményre” vált az orvostörténelmi kutatás területén, szakmai körökben, ha valami Szabolcs-Szatmár-Bereg megye orvosi múltjával kapcsolatban kérdésként felmerül: csak *Fazekas Árpád* kell keresni. A könyv és a szerző összefonódik, mert e kötetet csak *Fazekas Árpád* írhatta meg. (Elnézést kell kérnem a tisztelt olvasótól az elfoglaltságért, de minden elfoglaltságnak igen reális alapja van!)

Ugyancsak kiemelkedően kell nyilatkozni a Jósza András Kórház főigazgatójáról, aki a magyar egészségügy igen nehéz napjaiban anyagi áldozatot, a pénzforrások felkutatásával kapcsolatos fáradásokat vállalt. A kórház jelen vezetői pontosan látták, hogy ilyen centenáriumi évfordulót csak méltó körülmények között, ilyen színvonalú kiadvánnyal lehet megörökíteni, emléket állítva múltjának és jelennek. Ezt a gondolatot követi a kötet: előbb felemlíti Szabolcs-Szatmár, főleg Nyíregyháza régebbi kórházait, majd külön fejezetben emlékezik meg a *Korányi Frigyes* – a vármegye akkori főorvosa, a magyar orvostudomány nagy egyénisége – által 1863-ban Nagykállóban alapított Szükségkórházról, amely a Jósza András Kórház jogelődjének számít. Amikor 1864-ben *Korányi Frigyes*et kinevezték a pesti orvosi kar professzorának, utódja *Jósza András* (1834–1918) lett, míg a kis gyógyintézményből 1874-ben Szabolcs megye nyilvános közkórháza lett. Már

Jósza András munkásságának köszönhetően vált közkórház „Vármegyei Kórház”, amit a megye székhelyére, de akkor emelt épületekbe helyeztek át 1899-ben. Innen kezdődik a Jósza András Kórház százesztendősi története, amely éppen olyan nagyívű pályán futott, mint a későbbi névadó igazgató, vármegyei főorvos *Jósza András* életútja. *Jósza András* talán az utolsó magyar polihisztorok egyike volt: orvosi munkája mellett a kor jeles régésze, néprajztudósa lett, akinek munkássága nélkül nem lenne tiszavidéki honfoglalás kori régészet, s ezért viseli nevét a megye múzeuma is. A felvillantás erejéig ebbe is bepillantást kapunk.

Az előző részletességgel szól a könyv *Jósza András* – az igazgatói székben volt – utódairól, *Kállay Rudolfról*, *Korompay (Klekner) Károlyról*, a kórház első nevének (Erzsébet Közkórház) felvételének körülményeiről, majd a második világháború utáni eseményekről, a politika és a kórház életének kapcsolatáról. A kötet második része szinte napjaink története: az 1956-ban megkezdett fejlesztési tervekről, a Kórház-rendelőintézet egység kialakulásáról, a rekonstrukciós tervekről (1976–1996), *Jósza András* nevének felvételéről, a kórházi osztályokról, a kiadványokról olvashatunk, amit dokumentumok, fényképek, névjegyzékek tesznek színessé. Ezen ismertetést *Markusovszky Lajos* gondolatával – amit a kötet bevezetőjében *Séra Gyula dr.* főigazgató főorvos is idéz – zárhatjuk: „...Valamint a nemzet melynek története van, örömmel andalodik el múltján, s magának abból hazaszeretettel és Tetterőt merít: úgy a magyar orvos is büszkébb önértéssel tekintend jelenre és jövőjére, ha történelem tükrében látja, hogy az úttörő elődök hosszú sora vonul el előtte: s hogy a hazai orvosi irodalmat korántsem kezdeni, hanem az elődök nyomdokain folytatni kell.”...

*Kapronczay Károly dr.*

**Balogh Ferenc dr.: Küzdelmes szép élet.** (KÖZDOK Kiadó, 1998, 236 oldal, Ára: 800,- Ft)  
Beszerezhető: KÖZDOK Kiadó (Misztófalusi Könyvesbolt Budapest, Hársfa u. 51.), Litea Könyvesbolt (Budapest I., Fortuna u.), Írók Könyvesboltja, Medicina Könyvesbolt.

*Balogh Ferenc* urológus professzor nagyon szép kiviteli könyvben mutatja be izgalmas, élményekben, tudományos eredményekben gazdag életútját. Színes életrajza több fejezetben kerül ismertetésre.

„A gyökerek” című fejezetben leírja családi körülményeit. Ismerteti mindazon adatokat, amelyek nevelésének irányításában jelentős szereppel bírtak. *Balogh professzor* 1916. január 29-én született Sajó-

szentpéteren földműves szülők 13. gyermekeként. Ez az egy adat is már utalhat arra, hogy gyermekkorában számos gondtal volt tele, azonban a nagy család adta lehetőségek több, kimondottan előnyös élményt is szereztek számára. E fejezetben részletesen foglalkozik elemi iskolai tanulmányaiival, valamint a gimnáziumi évek adta örömekkel, diáksínyekkel és a pályaválasztás körülményeivel.

„Az egyetemi évek” című fejezetben a II. világháború előtti években (1935) kezdődő egyetemi tanulmányairól ír, a kollégiumi életéről, valamint a különböző egyetemi intézetek vezetőiről, a jeles példaképekről, továbbá arról, hogy milyen módon választotta életcéljának az urológiai pályát. E fejezetben elmondott gondolatai, vizsgálatainak emlékei rendkívül életszerűek, élvezetesek. Olvasva sorait akaratlanul is végigjártszódtak magamban saját egyetemi ifjúságom eseményei.

„Urológus, de katona” fejezet a II. világháború alatti katonaságáról szól, valamint a családi életének megváltozásáról, házasságkötéséről.

A „Túl a háborún” fejezetben szó esik beilleszkedéséről az Urológiai Klinika orvosi csapatába és örvendetesen szól három lányának születéséről, neveléséről.

„Tanársegédből professzor” című fejezet gyakorlatilag a magasra ívelő szakmai pálya egyes lépéseit írja le. E fejezetben szól tudományos pályafutásának lépcsőfokairól, a kandidátusi és doktori fokozat megszerzéséről. 1963. március 1-jével nevezték ki a Pécsi Orvostudományi Egyetem Urológia Klinikájának professzorává és intézetigazgatójává.

„Utazás... utazás” fejezet azon városokat sorolja fel, szinte az egész világból, ahol *Balogh professzor* tudományos előadást tartott, tanulmányúton volt, vagy éppen egy-egy nemzetközi konferencián szimpózium elnöki tisztet töltött be.

„Nem könnyű vezetőnek lenni” címet viseli az a fejezet, melyben a Budapesti Orvostudományi Egyetem Urológiai Klinikájára való visszatérése (1974) utáni időkről szól, a gondokról, a tudományos munka eredményeinek beéréséről, az iskolateremtésről. *Balogh professzor* 1986. július 1-jével ment nyugdíjba.

A „Mozaikok”, a „Hála és hála”, „Idézetek köszöntésekből”, „Búcsúztatók, beszédek üdvözlések” fejezetei számos fontos információ mindarról, amilyen nehéz, de szép, eredményekben és sikerekben gazdag életút jellemzi *Balogh Ferenc professzor* pályafutását.

A könyv számos fotóval illusztrált, rendkívül élvezetes és olvasmányos munka. Orvostanhallgatónak, fiatal és idősebb orvosoknak egyaránt ajánlom, hisz a sok tapasztalt bölcs ember mondanivalójából saját magunk életére is számos hasznos tanácsot kaphatunk.

Ezt az alkalmat megragadva kívánok az Orvosi Hetilap szerkesztősége nevében *Balogh Ferenc professzornak* további jó egészséget és örömteljes életet.

*Fehér János dr.*



## HÍREK

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést elkészíti. (50 000,- Ft) Karbantartással csak 30 000,- Ft!

Kérje ingyenes postai demoverziókat. (1) 256-7076, (20) 9-686-373, (1) 418-0270, (20) 9-524-536.

Magnetoterapia, ultrahang, elektroakupunktúra, importált masszírozógépek többfunkcionális masszírozó-

matrac és egyéb gyógyító eszközök nyugdíjas orvostól olcsón eladók. Tel.: 226-4577 (naponta 11 órától).

Rendelőnek ideális újlipótvárosi 2. sz., jó közl. lakás eladó. Tel.: 200-4842

Felújított ultrahang készülékek, hordozható és állványos kivitelben 2-3 fejjel és nyomtatóval megrendelésre Németországból beszerezhetők. Info. 06-1-394-4806

A Diabetes újság szerkesztősége és a Tudomány Kiadó szeretettel meghívja Önt és betegeit 10 éves születésnapj rendezvényére. 1999. szeptember 25-én Budapesten a Petőfi Csarnokba.

A nagyterem színpadán szórakoztató műsor látható, míg a három kisebb klubszobában folyamatosan követik egymást a szakmai előadások, beszélgetések. A részvétel, belépés természetesen ingyenes.

Belépőjegy előzetesen igényelhető: Tudomány Kiadó, 1146 Budapest, Hermina út 57-59. Tel.: 251-7531, fax: 251-7339.

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet főigazgató főorvosa (1121 Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a *Kardiológiai Osztályra 2 fő gyermekgyógyász szakorvosi állás betöltésére*, azonnali belépéssel. Bérézés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. További gyermekpulmonológiai vagy gyermekkardiológiai szakvizsgával rendelkezők előnyben részesülnek az alkalmazásnál. Első szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk. Jelentkezés személyesen Dr. Simon György főigazgató főorvosnál. Előzetes bejelentkezés a 395-8363-as, vagy a 395-4922/153-as telefonszámon.

A Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet főigazgató főorvosa (1121 Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a *2 fő gyermekgyógyász/gyermekepulmonológus szakorvosi állás betöltésére*, azonnali belépéssel. Bérézés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. Első szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk. Jelentkezés személyesen Dr. Simon György főigazgató főorvosnál. Előzetes bejelentkezés a 395-8363-as, vagy a 395-4922/153-as telefonszámon.

Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet (6900 Makó, Kórház u. 2.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Fül-orr-gégészeti osztályra szakorvos részére*.

Pályázati feltétel:

- általános orvosi diploma,
- fül-orr-gégész szakvizsga.

Pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
  - orvosi diploma
  - szakvizsga igazolás,
  - 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
  - OONY, MOK tagsági igazolvány másolata.
- Bérézés Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Érdeklődés és benyújtás: Dr. Takáts István főigazgató főorvos. Tel.: 62/210-117.

A Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet (1041 Budapest, Nyár utca 103.) járóbeteg-ellátási orvos-igazgatója pályázatot hirdet a *IV. kerületi Szakorvosi Rendelőintézet Tüdőgondozójába 1 fő tüdőgyógyász szakorvosi állás betöltésére*. Jelentkezni lehet: Dr. Bauknecht Éva gondozó vezető főorvosnál. Telefon: 3694-777 (1043 Budapest, Görgey Artúr út 30.).

A Fővárosi Szent István Kórház főigazgatója pályázatot hirdet *Pszichiátriai Osztályra szakorvosi munkakörbe*. Pályázati feltételek: orvosi működéshez szükséges dokumentumok. Több éves gyakorlattal rendelkező segédorvos is jelentkezhet.

A pályázatokat az Intézmény címére (1096 Budapest, IX. Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani az Egészségügyi Közlönyben történt megjelenés után 30 nappal.

A Heves megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet orvos igazgatója (3301 Eger 1. Pf. 15., Széchenyi u. 27.) pályázatot hirdet a *Kardiológiai osztályon megüresedett kardiológus szakorvosi álláshelyre*. Szakvizsgához közelállók jelentkezését is elfogadjuk. Bérézés az érvényben lévő Kjt. szerint. Igény esetén az Egészségügyi Dolgozók Szállóján elhelyezést biztosítunk.

Az Országos Onkológiai Intézet (1122 Budapest, Ráth György u. 9-7.) *Kemo-terápia B Belgyógyászati Osztálya* pályázatot hirdet *belgyógyászati szakvizsgával rendelkező, angolul tudó fiatal orvosok részére orvosi munkakör betöltésére*.

A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
- bizonyítványok másolatai
- erkölcsi bizonyítvány,
- továbbá hozzájárulás ahhoz, hogy az illetékes bizottság a pályázati anyagot megismerje.

A pályázatot az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül az Országos Onkológiai Intézet főigazgató főorvosának kell benyújtani.

Az Országos Vérellátó Szolgálat keres *Aferezis részlegre orvos munkatársat*. Belgyógyászati vagy Intenzív gyakorlattal rendelkezők előnyben. Jelentkezés: Dr. Kalász László osztályvezető főorvosnál. Tel.: 372-4230.





Klinikai fejlesztési osztályunkra

## ORVOS

munkatársat keresünk az alábbi feladatok elvégzésére:

– orvosszakértői tevékenység a gyár termékfejlesztési folyamatában; – bevezetett készítményekkel kapcsolatos szakértői tevékenység; – alkalmazási előíratok és betegájékoztatók készítése, felújítása; – egyes terápiás területek szakirodalmának követése.

### Az állás betöltésének feltétele:

– orvosi diploma, – belgyógyász szakvizsga (esetleg szakvizsgálóhoz közeli jártasság), – **előny:** kardiológiai, pulmonológiai, allergológiai, gasztroenterológiai szakvizsga vagy tapasztalat; – angolnyelv-ismeret, – Word for Windows, Excel ismeretek.

A sikeres pályázónak társaságunk biztos munkahelyet, versenyképes jövedelmet, folyamatos képzést és szakmai fejlődést biztosít.

Szakmai önéletrajzokat, jelentkezéseket az alábbi címre kérjük: **EGIS Gyógyszergyár Rt., személyzeti csoport**

1106 Budapest, Keresztúri út 30-38. Tel.: 265-5578, Fax: 265-5794

## OH-QUIZ

A LXXXVII. sorozat megoldásai:

1 : E, 2 : D, 3 : B, 4 : E, 5 : C, 6 : E, 7 : D, 8 : D, 9 : D, 10 : E

### Indoklások:

LXXXVII/1. E. Vashiányban a csontvelői vasfestés negatív eredményű, a serum ferritin szint alacsony, a vérkenetben microcytosis és hypochromia észlelhető. Vasbevitelre 4 héten belül javulás tapasztalható. Megaloblastos csontvelői kép folsav- és B<sub>12</sub>-vitamin-hiányban fordul elő.

LXXXVII/2. D. Graft-versus-host betegség (GVHD) esetén jellemző a dermatitis, a diarrhoea, és a máj elváltozása. (Primer biliaris cirrhosisban hasonló a kép a GVHD-ben észlelthez, ezt az autoimmun májbetegséget GVHD-analógnak is tartják). A szív nem érintett.

LXXXVII/3. B. A genetikailag determinált von Willebrand-betegség az aktivált partialis thromboplastin idő megnyúlásával, és a thrombocytafunkció károsodásával jár. A prothrombin idő nem változik. Uraemiában a toxinok thrombocyta-funkció-zavart okoznak. Az aszpirin a thromboxan A<sub>2</sub> szintézist gátolja, ezáltal csökkenti a thrombocyták aggregációját. A haemophilia nem érinti a thrombocytafunkciókat.

LXXXVII/4. E. Myeloproliferatív kórképekben, (mint krónikus myeloid leukemia, polycythemia vera, essentialis thrombocytaemia) fokozott a sejt-turnover, megnő a nukleinsav metabolizmus, ez hyperuricaemiával jár, köszvényes rohamokhoz vezethet. A lép gyakran infiltrált. A thrombocytafunkció károsodása észlelhető, vérzés, vagy thrombosis lehet a következmény. E betegségek akut leukae-miába progrediálhatnak. Ugyanakkor érdekes, hogy a leukocyták funkciója nem károsodik oly módon, hogy jelentős lenne a fokozott hajlam a fertőzésekre.

LXXXVII/5. C. Immun thrombocytopeniában (ITP) a thrombocytallenes antitestek patogenetikai szerepet

játszanak, a thrombocyták fokozottan pusztulnak, megrövidül az élettartamuk. A csontvelőben megacaryocytá szaporulat-észlelhető. Az ITP nem jár feltétlen lépnagyobbodással.

LXXXVII/6. E. Disseminált intravascularis coagulatio (DIC) esetén a plasmában kóros a thrombinképződés, kiterjedt diffúz véralvadás initiálódik. Számos kiváltó ok szerepelhet, így pl. Gram-negatív sepsis esetén az endothelkárosodás aktiválja a XII. faktort és fokozódik a thrombinképződés. Thrombolyticus ágensek nem eredményeznek DIC-et.

LXXXVII/7. D. Haemolyticus anaemiában nem jellemző a microcytosis, viszont csökken a serum haptogloblin szint, megnő az LDH aktivitás és a reticulocyták arányának megnövekedése észlelhető.

LXXXVII/8. D. Microangiopathiás haemolyticus anaemiát mitomycin tud okozni. Mivel ez *nem* használatos a Hodgkin-kór kezelésében, ez a kivétel a felsoroltak között. A Hodgkin-kórban alkalmazott oncovin, adrioblastin, bleomycin, vinblastin gastrointestinalis toxicitással bír, a nyaki regio radiotherapiája okozhat hypothyreosist. A cytostaticumok a csontvelői őssejtek károsítása révén megnövelik az akut leukaemia kialakulásának kockázatát.

LXXXVII/9. D. Hodgkin-kór IV. stádiuma mindenképp szisztémás chemotherapiát indikál, ezért ilyenkor nem szükséges az exploratív laparotomia.

LXXXVII/10. E. A szívelégtelenség a myeloma multiplexnek nem szövődménye.



*Instrukció:* minden kérdés esetén az öt (vagy négy) válasz közül válassza ki a legmegfelelőbbet!

- LXXXVIII/1. Az emlőcarcinoma prognosztikai faktorai, *KIVÉVE:*  
A. oestrogen receptor (ER) status  
B. menopausa  
C. a primer tumor mérete  
D. az S-fázisban levő sejtek %-os aránya  
E. az axillaris metastasis jelenléte
- LXXXVIII/2. Vesecarcinomás beteg panaszja, illetve tünete lehet, *KIVÉVE:*  
A. tapintható tumor  
B. haematuria  
C. fájdalom a costovertebralis régióban  
D. anaemia  
E. dialízist igénylő veseelégtelenség
- LXXXVIII/3. A fej és a nyak carcinoma fokozott kockázatával jár, *KIVÉVE:*  
A. túlzott alkoholfogyasztás  
B. szifilisz  
C. hepatitis B-vírus infekció  
D. dohányzás
- LXXXVIII/4. Érvényes állítások emlőrák sebészi és radiotherapiáját követő adjuváns terapiájáról, *KIVÉVE:*  
A. a praemenopausalis nők reagálnak a legjobban az adjuváns chemoterapiára  
B. az adjuváns terapia leginkább hatékony, ha a sebészi beavatkozást követően 1 hónapon belül történik  
C. a 6 hónapos adjuváns kezelés is olyan hatású, mint az ennél hosszabb időtartamú  
D. a Tamoxifen főleg az oestrogen receptor negatív betegekben hatékony  
E. az egyik legnépszerűbb adjuváns chemotherapiás sémában methotrexat, 5-fluorouracil, és cyclophosphamid szerepelnek
- LXXXVIII/5. A nem kissejtes tüdőrák resectabilitásának eldöntéséhez figyelembe veendő tényezők, *KIVÉVE:*  
A. a lobalis fissurák érintettsége  
B. a mediastinalis nyirokcsomók, illetve  
C. a távoli metastasisok jelenléte,  
D. a laesionak a carinától való távolsága
- LXXXVIII/6. Melyik oesophagus betegségben fordul elő, hogy mind a szilárd ételekre, mind a folyadékokra vonatkozóan is dysphagia észlelhető?  
A. nyelőcsőrák  
B. achalasia  
C. benignus szűkület  
D. Barret-oesophagus
- LXXXVIII/7. Granulomás hepatitist okoz  
A. alkohol  
B. acetaminophen  
C. phenytoin  
D. methyldopa  
E. amiodaron
- LXXXVIII/8. Az irritabilis colon szindrómára jellemző:  
A. lactase deficientiának is nevezhető a baj  
B. valószínűleg neuromuscularis vagy hormonális defektus van a háttérben  
C. immunológiai rendellenesség okozza  
D. premalignus állapotról van szó  
E. az incontinencia általános vonása
- LXXXVIII/9. Recombinans HBV vakcináció után észlelhető szerológiai marker:  
A. HBsAg-aemia  
B. anti-HBe  
C. anti-HBc  
D. anti-HBs
- LXXXVIII/10. A Zollinger-Ellison-szindrómával kapcsolatos tumor leggyakoribb lokalizációja:  
A. gyomor  
B. duodenum  
C. nyirokcsomók  
D. lép  
E. pancreas

A megfjtések beküldési határideje 1999. július 15.

(A megfjtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe: Budapest, Pf.: 94. 1327)

A helyes választ beküldők között egy jutalomkönyvet sorsolunk ki.

A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a könyvet nyert kolléga nevét következő havi második számunkban közöljük.



# Telviran®

aciklovir

400 mg tabletta  
200 mg tabletta  
5 % krém

**ÚJ!**

Özgyógyellátottak részére  
írásmentesen rendelhető

Az elérhető,  
hatékony terápia,

ami csak

a vírusokat teszi tönkre...

További információ



EGIS Gyógyszergyár Rt.  
Termék Osztály  
tel :260-2282 fax: 265-2192

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!



# Convulex®

(Valproinsav 150 mg, 300 mg, 500 mg), (Na - Valproat szirup)



*Alapterápia epilepsziában pszihotrop hatással.*

*Térítésmentes epilepsziás kórképben.*



**GEROT PHARMAZEUTIKA**

**Magyarországi képviselő**

H-1024 Budapest, Buday László u. 12.

Tel.: (36-1) 345-4533, Fax: (36-1) 345-4526



# Orvosi Hetilap

295 Ft

28

99

**Az ischaemiás szívbetegség táplálkozással összefüggő fő rizikófaktorai:  
Dyslipoproteinaemia, elhízás, hypertonia, glükóz-intolerancia**

Pados Gyula dr.

1563

## EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNYOK

**Egészséges középkorú férfiak plazma homocystein koncentrációja  
és ennek feltételezett kapcsolata a szív- és érrendszeri halálozással**

Bogye Gábor dr., Alfthan Georg Ph. D., Aro Antti M. D., Tátrai Tihamér dr.

1573

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

**Interferonkezelés hatása a hepatitis C vírus indukálta krónikus májbetegék  
szénhidrát-metabolizmusára**

Pusztay Margit dr., Nemesánszky Elemér dr.

1579

## ONKOLÓGIAI TANULMÁNYOK

**Roszzindulatú granulosa-sejt-daganatos betegek és gyógyulási eredményeik  
a Pécsi Női Klinikán**

Krommer Károly dr., Gőcze Péter dr., Garamvölgyi Zoltán dr.,  
Kovács Kálmán dr., Szabó István dr.

1583

## HORUS

**A debreceni orvosképzés kezdete**

Szállási Árpád dr.

1587

**Goldzieher Vilmos (1849–1916) születésének 150. évfordulójára**

Kapronczay Károly dr.

1588

## IN MEMORIAM

**Dr. Braun Pál (1910–1998)**

(Emlékezés személyes hangon)

Vértes László dr.

1591

**Dr. Bolner Géza (1925–1999)**

Vízkelety Tibor dr.

1592

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

1593

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

1608



Springer

Markusovszky Alapítvány





#### Alkalmazási előírát:

Xenical® 120 mg kapszula  
120 mg orlistatium kapszulánként  
Farmakoterápiás csoport: elhízás elleni szer.  
ATC kód: A08 AB01  
Alkalmazási előírás OGYI engedély száma:  
1504/40/99

#### Terápiás javallatok

A XENICAL enyhén csökkentett energiatartalmú diétával együtt alkalmazandó olyan elhízott betegek esetében, akiknek testtömegindexe (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , vagy olyan túlsúlyos betegek esetében (BMI)  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  akiknél az elhízással együttjáró rizikófaktorok is jelen vannak.

#### Adagolás és alkalmazás

Felnőttek:

Az orlistat szokásos adagja egy 120 mg-os kapszula minden fő étkezéskor (az étkezés előtt, az étkezés folyamán vagy egy órán belül az étkezés után). Ha egy étkezés kimarad, vagy nem tartalmaz zsírt, az orlistat kapszulát nem kell bevenni.

A betegnek kiegyensúlyozott, enyhén kalóriaszegény diétát kell tartania, amely kb. 30% zsírból származó kalóriát tartalmaz. A diéta sok gyümölcsöt és zöldséget tartalmazzon. A napi zsír-, fehérje- és szénhidrátfelvételt 3 fő étkezésre kell elosztani.

Napi  $3 \times 120 \text{ mg}$ -nál nagyobb adagokat nem indokolt adni, mert a hatás nem fokozódik.

A széklet zsírtartalmának növekedése az orlistat beadása után 24–48 órán belül következik be. A kezelés abbahagyása után a széklet zsírtartalma 48–72 óra múlva visszatér az eredeti, kezelés előtti értékre.

Két évnél hosszabb ideig még nem adagolták, ezért a kezelés nem lehet hosszabb, mint 2 év. Speciális populációk: Az orlistat biztonságosságát és hatékonyságát gyermekekben, idős emberekben és máj és/vagy vesekárosodott emberekben még nem vizsgálták.

#### Ellenjavallatok

- krónikus felszívódási zavar,
- cholestasis,
- terhesség,
- szoptatás,
- túlérzékenység az orlistatra vagy a kapszula bármelyik más összetevőjére,
- gyermekek, idősek, máj- és/vagy vesekárosodott betegek.

#### Nemkívánatos hatások

Főleg gastrointestinális mellékhatások fordulnak elő. A kezelés első évében leggyakrabban előfordult mellékhatások a következők voltak: olajos folatok a fehérmeműn, széklet távozó széklet, sürgős székelési inger, zsíros/olajos széklet, olajürülés, gyakoribb székelés és széklet inkontinencia. A tartós használat során a mellékhatások előfordulása csökkent.

A mellékhatások általában enyhék és átmenetiek. A gastrointestinális események a kezelés kezdetén jelentkezhetnek (3 hónapon belül) és a legtöbb betegnél csak egy epizód fordult elő. Csak a betegek 30%-ánál fordult elő kettőnél több epizód az egyes mellékhatásokat tekintve.

#### Farmakodinámiai jellemzők

Az orlistat a gastrointestinális lipázok hatásos, specifikus és tartós gátlója. Terápiás hatását a gyomor és a vékonybél lumenében fejt ki úgy, hogy kovalens kötést létesít a gyomorban és a pancreasnedvben lévő lipázzal azon a helyen, ahol aktív szerint tartalmaz. Így az inaktivált enzim nem tudja a táplálék triglicerid formájában lévő zsírt felszívódó szabad zsírsavakra és monogliceridekre hidrolizálni.

Csomagolás: 42 kapszula

**Megjegyzés:** Vénre kiadható gyógyszer.

Felvilágosításért, bővebb információért kérjük forduljon a ROCHE (Magyarország) Kft-hez.

Cím: 1088 Bp., Rákóczi út 1–3.

Telefon: 327-9000.



Ne csak ábrándozzon!



**Fogyni és karcsúnak maradni – mással, másképpen**

**Az első lipáz-inhibítor**

**Eredményes és biztonságos testsúlycsökkentés és testsúlykontroll új módszerrel**

**XENICAL**  
orlistat



# Hungarian Medical Journal

July 11., 1999. Volume 140. No. 28.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

## Major nutrition related risk factors of coronary heart disease: Dyslipoproteinaemia, obesity, hypertension, glucose intolerance

Pados, Gy.

1563

### EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

## Plasma homocysteine concentration of healthy middle-aged men and its hypothetical association with cardiovascular mortality

Bogy, G., Alfthan, G., Aro, A., Tátrai, T.

1573

### CLINICAL STUDIES

## Effect of interferon treatment on the carbohydrate metabolism in patients with chronic hepatitis C

Pusztay, M., Nemesánszky, E.

1579

### ONCOLOGICAL STUDIES

## Clinical features, pathology and therapy of malignant human granulosa cell tumor

Krommer, K., Göcse, P., Garamvölgyi, Z., Kovács, K., Szabó, I.

1583

### HORUS

## Start of the Medical Teaching in Debrecen

Szállási, Á.

1587

## Vilmos Goldzieher (1849-1916) on the 150 year Anniversary of his birthday

Kapronczay, K.

1588

### IN MEMORIAM

## Pál Braun, M. D. (1910-1998)

(Memories, on personal sound)  
Vértes, L.

1591

## Géza Bolner, M. D. (1925-1999)

Vízkelety, T.

1592

### FROM THE LITERATURE

1593

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.  
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9.,  
telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó  
11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.  
Előfizetési díj egy évre 12 750,- Ft,  
félre 6375,- Ft,  
negyedre 3190,- Ft.  
Egyes szám ára 295,- Ft  
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

# Orvosi Hetilap

140. évfolyam 28. szám – 1999. július 11.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by  
MARKUSOVSKY LAJOS  
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief  
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor  
KELLER LÁSZLÓ DR.

### Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

### Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors

Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

### Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Géza dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

### Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótönyi Péter dr.

### Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.  
Levél cím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója  
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.  
Levél cím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35  
Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>  
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5768  
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató  
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002





# Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

**A folyóirat célja.** Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőseget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

**Kéziratok.** A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépirással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címdalt; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címdaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címdalban sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és” —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjen oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésselvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kéziratához csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalék érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

**Példák:**

*Bajusz, S.:* Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In *Proteinase action*. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1984, 277-298. old.

*Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai:* Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. *J. Appl. Physiol.*, 1987, 63, 2015—2023.

*Rónai, P., Daubner, K.:* A Dixon műtétrel szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1982, 123, 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjen.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését indokolt esetben vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közzétehető.

**Kémiai nevek és rövidítések.** Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanev említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

**Ortográfia.** A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.



# Az ischaemiás szívbetegség táplálkozással összefüggő fő rizikófaktorai: dyslipoproteinaemia, elhízás, hypertonia, glükóz-intolerancia

Pados Gyula dr.

Szent Imre Kórház, Budapest, IV. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Pados Gyula dr.)

Az ischaemiás szívbetegség major rizikófaktorai közül a dyslipoproteinaemia, az elhízás, a hypertonia és a diabetes összefügg a táplálkozással, anyagcsere eredetűnek is tekinthető. A dyslipoproteinaemia a felnőtt lakosság  $\frac{2}{3}$ -át érinti. A hypercholesterinaemia befolyásolásával az ISZB kockázat 2–5x-ös mértékben csökkenthető, a coronariasclerosis regressziója, az összmortalitás csökkenése is bekövetkezhet. Az atherogen dyslipidaemia, mint a hypertriglyceridaemia, alacsony HDL-cholesterinszint, small dense LDL koncentráció növekedésének együttese a metabolikus szindróma részeként is növeli a rizikót. Az elhízás a felnőtt lakosság mind nagyobb részét érinti, abdominalis típusa hajlamosít szövődményekre, eredményes kezelése nem megoldott. A hypertóniások  $\frac{3}{4}$ -e elhízott, több mint felének inzulinrezisztenciája van. A vérnyomáscsökkentés kb. 40%-kal a stroke, 14–30%-kal az ischaemiás szívbetegség kockázatát is csökkenti. Nem gyógyszeres kezelésének alapja a testsúlycsökkentés. A lakosság 5%-a cukorbeteg, 5%-ának csökkent glükóz-toleranciája van. A 2. típusú diabetes macrovascularis szövődményekre hajlamosít. A diabetes megfelelő beállításával, metformin kezeléssel az ischaemiás szívbetegség kockázat is csökkenthető.

**Kulcsszavak:** ischaemiás szívbetegség, dyslipoproteinaemia, elhízás, hypertonia, glükóz-intolerancia

Egy Boston melletti amerikai kisvárosban, Framinghamban 1948-ban indult az a prospektív vizsgálat, melynek során 5200 panaszmentes lakos rizikóstatusát mérték fel, s azóta, immár 5 évtizede követik a bekövetkező változásokat és az atherosclerosis következtében fellépő betegségek morbiditási és mortalitási adatait. A mágikus „rizikófaktor” elnevezés is Framinghamban született meg, a vizsgálat vezetője Kannel használta először. A Framingham Study adataiból levont következtetések alapján indultak be az USA-ban a dohányzás, a hypertonia (HT), majd a hypercholesterinaemia (HCh) elleni országos programok és különböző multicentrikus tanulmányok. E három fő rizikófaktor mellett azóta közel 300 külön-

**Major nutrition related risk factors of coronary heart disease: Dyslipoproteinaemia, obesity, hypertension, glucose intolerance.** Of the major risk factors of coronary heart disease dyslipoproteinemia, obesity, hypertension, and diabetes are nutrition related and can be considered of metabolic origin. Dyslipoproteinemia affects  $\frac{2}{3}$  of the adult population. The risk of coronary heart disease can be decreased 2–5 fold by lowering hypercholesterinemia; atherosclerosis in the coronaries may regress and total mortality may decrease. Atherogenic dyslipidaemia (i. e. hypertriglyceridaemia, low HDL cholesterol levels, elevated concentrations of small dense LDL) increases the risk as part of the metabolic syndrome. Obesity is already highly prevalent, and it is affecting ever growing proportions of the adult population. Abdominal obesity furthermore predisposes patients to complications. No effective therapy is available for obesity.  $\frac{3}{4}$  of hypertensive patients are obese and more than half of them have insulin resistance. By decreasing blood pressure, the risk of stroke decreases by about 40%, that of coronary heart disease by 14–30%. Slimming cures are the most important non-pharmacological way of treating hypertension. 5% of the population has diabetes mellitus, and a further 5% has impaired glucose tolerance. Type 2 diabetes predisposes patients to macrovascular complications. The risk of coronary heart disease can be decreased by controlling diabetes by e. g. metformin.

**Key words:** coronary heart disease, dyslipoproteinaemia, obesity, hypertension, diabetes

böző tényezőről igazolták, hogy kapcsolatban lehet az ischaemiás szívbetegség (ISZB) keletkezésével. Így bár az ISZB okát ma sem ismerjük, de ismerjük azokat a kockázati tényezőket, amelyek jelenléte esetén nő az ISZB kialakulásának kockázata és befolyásolásukkal a kockázat is csökkenthető. Az elsőrendű önálló major rizikófaktorok a hyperlipoproteinaemia (HLP), a HT és a dohányzás mellé az *American Heart Association* 1998 júniusában negyedikként az elhízást is besorolta, de a diabetes mellitus, a fizikai inaktivitás, a stressz és öröklődés is igen fontos adjuváns tényező lehet. A rizikófaktorok befolyásolásának köszönhető elsősorban, hogy a 70-es években járványszerű méreteket öltött infarktusz „epidémia”, a nyugati világ mintegy 20 országában ma már csökkent, különösen az USA-ban, ahol az ISZB mortalitása 1963–1994 között 54%-kal csökkent.

Hazánkban hasonló eredményekről nem lehet beszámolni, sőt az ISZB mortalitásban – főleg a középkorú férfiak között – a világ legkedvezőtlenebb mutatóival

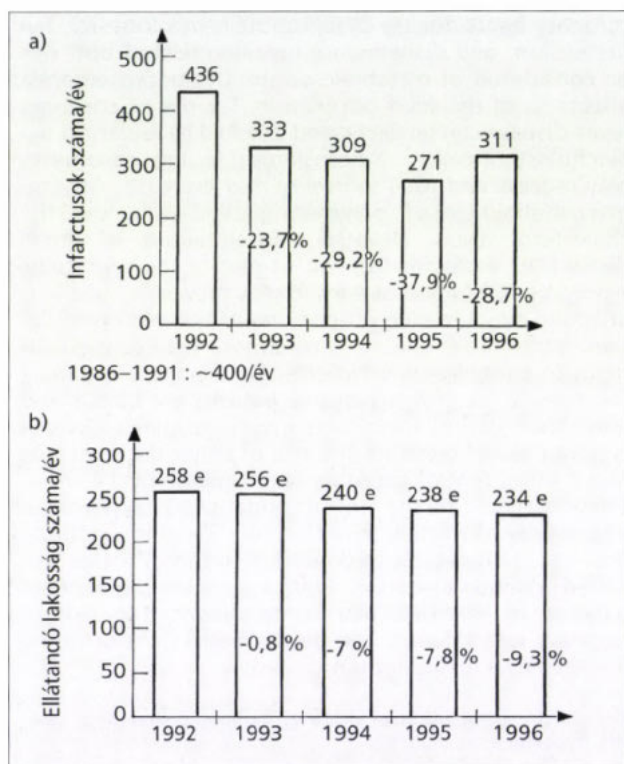
**Rövidítések:** ISZB = ischaemiás szívbetegség; Ch = koleszterin; Tg = triglycerid; HLP = hyperlipoproteinaemia; HCh = hypercholesterinaemia; HTg = hypertriglyceridaemia; BMI = body mass index

A szerkesztőség felkérésére az Orvosi Hetilap 140. évfolyama alkalmából készült tanulmány.



voltunk terheltek a 80–90-es években. 1994 óta viszont a legújabb adatok szerint megindult az ISZB mortalitás mérsékelt csökkenése, feltehetően a rizikófaktorok befolyásolása és a kardiológiai ellátás javulása következtében. A morbiditási, mortalitási helyzet javulásában persze regionális vagy a szociális helyzettel, iskolázottsággal kapcsolatos jelentős különbségek is vannak.

Saját területünkön Dél-Budán a Központi Intenzív Osztályra kerül minden infarktuszos beteg. Ezek száma 1992-ben még 436 volt, mely azóta fokozatosan 300 körüli esetszámmra – 29–38%-kal – csökkent, miközben a területileg illetékes ellátandó lakosság száma csak 7–9%-kal (1. ábra). Ebben a területen folyó hagyományosan preventív szemléletű tevékenységnek, a lipid, a hipertoniológiai, kardiológiai belosztályoknak, ambulanciáknak és klubjaiknak lehet jelentős szerepe.

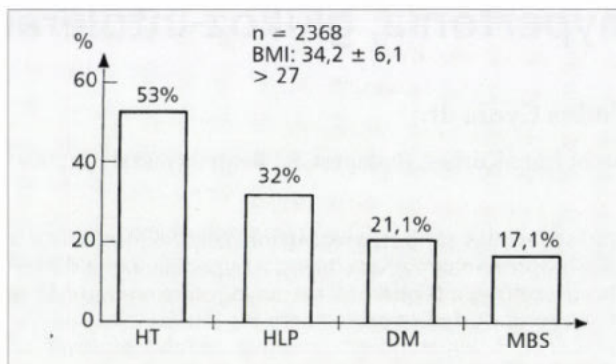


**1. ábra:** a) AMI előfordulási aránya az intenzív osztályon az utolsó 5 évben (Oszwald P. adatai alapján) b) Az ellátandó lakosság számának változása az utolsó öt évben AMI = myocardialis infarctus

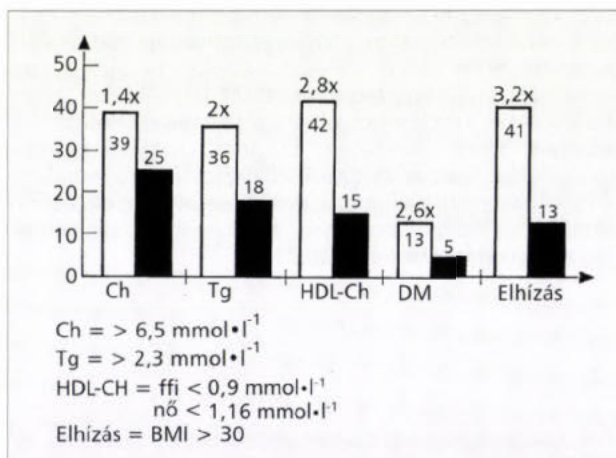
A legfontosabb rizikófaktorok közül legalább négy olyan van, amelyek közös sajátossága, hogy a táplálkozással összefüggnek és anyagcsere eredetűnek tekinthetők. A dyslipoproteinaemia, az elhízás, hypertonia, glükóztolerancia négyesfogatában is összefügg egymással, hogy a véletlenül jóval gyakrabban fordulnak elő együtt, társulnak egymással és valószínűsíthetően egy közös okra, egyesek szerint az inzulinrezisztenciára, mások szerint a visceralis obesitasra vezethetők vissza. Ennek a tünetegyüttesnek a jelenlétét metabolikus x szindrómának, metabolikus szindrómának is nevezik, ami a rizikófaktorok igen gyakori atherogen társulása.

Saját, 2368 abdominalis típusú túlsúlyos és elhízott egyénre (BMI >27) kiterjedt országos felmérésünk

szerint (2. ábra) az elhízottak 53%-ában találtunk hypertoniát, 32%-ban hyperlipoproteinaemiát, 21%-ban diabetes mellitust és az esetek 17%-ában a négyesfogat minden tagja, a metabolikus szindróma is jelen volt. Valamennyi paraméter aránya jóval gyakrabban fordult elő a lakossági átlagnál (3).



**2. ábra:** Metabolikus rizikófaktorok elhízottakban Pados Gy., Audikovszky M., Lovas A. és mtsai. 1996.  
HT = hypertonia;  
HLP = hyperlipoproteinaemia;  
DM = diabetes mellitus;  
MBS = metabolikus szindróma;  
(abd. elhízás, HT, HLP, DM-IGT)



**3. ábra:** Metabolikus rizikófaktorok gyakorisága hypertoniásokban és a populációban  
CH = koleszterin;  
Tg = triglycerid;  
DM = diabetes mellitus

Egy másik, hypertoniás betegek között (n = 1252) végzett országos felmérésünk (30) szerint a HCh előfordulása 1,4x, a hypertriglyceridaemia (HTg) 2x, az alacsony HDL-cholesterin-szinté 2,8x, az elhízásé 3,2x, a diabeteses 2,6x volt gyakoribb hypertoniások között, mint a populációban (3. ábra).

Hasonló halmazódást tapasztalhatunk, ha a cukorbeteg vagy dyslipidaemiások társrizikófaktorait vesszük számba.

Meg kell jegyezni, hogy a négyesfogat tagjain kívül vannak egyéb, a táplálkozással összefüggő kockázati tényezők is, mint pl. hyperuricaemia, homocysteinaemia vagy az antioxidánsok, pl. A-, E-, C-vitamin, szelén csökkent bevitel. Ezek jelentősége azonban



kevésbé bizonyított. Elsősorban azért, mert a négyesfogat tagjainál nemcsak a pozitív korreláció bizonyítható az ISZB-vel, hanem az is, hogy befolyásolásukkal az ISZB kockázata is csökkenthető volt. Hasonló egyértelmű eredmény pl. az antioxidánsok szupplementációjával még várat magára, illetve eddig ellentmondó eredmények születtek.

Így a következőkben a táplálkozással összefüggő major coronaria-rizikófaktorok paramétereiről, előfordulásuk gyakoriságáról, az ISZB-vel való kapcsolatukról, befolyásolásuk lehetőségeiről és annak az ISZB kockázatot csökkentő hatásával foglalkozunk.

Ismert, hogy ezek a rizikófaktorok nemcsak az ISZB-nek, hanem más atherosclerosisral összefüggő betegségeknek, többek között pl. a stroke-nak, sőt részben a daganatos betegségeknek is rizikófaktorai, de ezek kívül esnek jelen összefoglalónk keretein.

## 1. Dyslipoproteinaemia, mint rizikófaktor

### *Hypercholesterinaemia*

A 70-es években a 7,8 mmol/l (300 mg), a 80-as években a 6,5 mmol/l, 1988 óta az 5,2 mmol/l-es értéket tekintjük a normális koleszterin- (Ch) szint felső határának, miután kiderült, hogy 7,8 mellett 4×, 6,5 mellett 2× nagyobb a kockázat az ISZB kifejlődésére, mint 5,2 mmol/l alatti értéknél (28). A hazai felnőtt lakosság Ch-szintjének átlaga 5,7 mmol/l körül vagy felett van, nem reprezentatív, de jelentős beteganyagra, férfiakra és nőkre is kiterjedő, különböző lakossági csoportokban, – Császár, Karádi, Romics, Duba, Szollár, Szilas, Czeizel, Lakatos és mtsai által – végzett felmérések alapján.

Saját 9000 felnőttre kiterjedő felmérésünk szerint a lakosok 66%-ának volt 5,2 mmol/l felett a Ch-szintje, 25%-ának 6,5 mmol/l és 7%-ának 7,8 mmol/l felett. A HCh és az ISZB kapcsolatáról egyértelműen bizonyítékok vannak. Már a 70-es években a *Seven Countries Study* bizonyította, hogy a különböző országokban a Ch-szintek (és a telített zsírsavbevitel is) pozitív korrelációban voltak az ISZB mortalitással. Finnországban pl. ahol 6,6 mmol/l volt ebben az időben az átlagos Ch-szint, az ISZB mortalitás 15× olyan magas volt, mint Japánban, ahol 4,1 mmol/l volt a lakossági átlag. Azt is több vizsgálat igazolta, hogy ha pl. japánok az USA-ba emigráltak, CH-szintjük és ISZB mortalitásuk az USA szintjére emelkedett. Ez a környezeti és nem a genetikai tényezők szerepe mellett szólt (20).

A Framingham Study követéses vizsgálatait szerint, akiknek kiinduláskor 6,5–9,1 mmol/l közötti volt a Ch-szintje, azok között a későbbiekben 2–6× volt gyakoribb a coronariasclerosis előfordulása, mint az 5,7 mmol/l alatti értékeknél (18). Ezek az adatok férfiak, nők, idősök közt egyaránt érvényesek voltak. Egy kínai felmérés szerint alacsony Ch-szint tartományban, 3,6–4,8 mmol/l között is bizonyították a korrelációt a Ch-szint és a coronariarizikó között (50).

Az epidemiológiai vizsgálatok mellett állatkísérletek és a familiaris HCh-sok között végzett klinikai vizsgálatok bizonyították a HCh, a magas LDL-cholesterinszint atherogen hatását.

A HCh összefüggése a táplálkozással kézenfekvőnek látszik, de nem mindig volt egyértelmű. A *Seven Countries Study*-ban a táplálék telített zsírtartalma és a vér Ch-szintje között szignifikáns volt az összefüggés. A Ch bevitelére bekövetkező Ch-szintemelkedés azonban jelentős egyéni különbségeket mutat, amit a genetikusan meghatározott ApoE polymorphismus befolyásolhat. A környezeti és táplálkozási tényezők azonban meghatározó szerepet játszanak a Ch-szintben. Intézeti, ellenőrzött körülmények között végzett, közel 100 vizsgálat összegzésével bizonyítható volt, hogy a Ch-bevitel – a genetikai meghatározottságot jelentősen felülmúlva – az esetek  $\frac{3}{4}$  részében emeli a Ch-szintet (33). Ráadásul a Ch-szintet a táplálék telített zsírsavtartalma 2× olyan mértékben emeli, mint a táplálék koleszterinjé. Kétségtelen ugyanakkor, hogy diétával a Ch-szint csak mintegy maximálisan 10–20%-os csökkentése várható, így a Ch-szint nemcsak az étrendtől, hanem az endogén Ch szintézistől is függ.

Fentiek alapján a HCh és az ISZB közötti kapcsolat egyértelműnek tekinthető. Egy ideig hiányoztak azonban még azok a bizonyítékok, amelyek azt igazolják, hogy a Ch-szint csökkentésével az ISZB kockázat is csökkenthető. A 80-as és a 90-es években ez is megerősítésre került. A sok vizsgálat közül elsősorban két nagy formátumú intervenció vizsgálat az *LRCP* és a *Helsinki Heart Study* bizonyította, hogy minden 10%-os Ch-szint csökkentésre 20% ISZB kockázatszkkenés várható. A korszak mintegy 40 intervenció vizsgálatát, benne félmillió HCh-s és közülük 18 000 coronaria-eseményt elszenvedett beteg adatait összegző metaanalysis szerint (10) a 10%-os Ch-szint csökkenésre bekövetkező 20% ISZB kockázatszkkenés még nagyobb mértékű, 30–50% lehet fiatalabb korban.

Ezeket a vizsgálatokat az élet is igazolta. Népeség-szintű intervenciók következtében a világ több mint 20 országában csökkent az ISZB mortalitás, közöttük az USA-ban 1963–1990 között 55%-kal, ezt 30%-ban a Ch-szint csökkentésére vezették vissza.

Egy probléma még jelentkezett, mégpedig az, hogy a cardiovascularis mortalitás csökkentése mellett nem tudták az összmortalitás csökkenését is demonstrálni. A *Scandinavian Simvastatin Survival Study* elsődleges végpontja éppen ez volt. A vizsgálat 5 és fél éve alatt a Ch-szint 25%-os csökkentésével nagyrészt infarktuson átesett 4444 betegen a cardiovascularis mortalitás 42%-kal, az összmortalitás 30%-kal csökkent, tehát a túlélés is szignifikánsan nőtt (36).

Nem sokkal utána ugyanezt bizonyította a *WOSCOP Study* primer prevencióban, a cardiovascularis mortalitás 32, az összmortalitás 22%-os csökkenésével (37). Így a primer és secundaer prevencióban is tudományosan megalapozott bizonyítékok keletkeztek a Ch-szint csökkentés hasznáról és biztonságáról. Közben alátámasztotta ezt az a 17 coronaria angiographiás secundaer prevenció vizsgálat is, amelyek közül 16-ban szigorú diétával és gyógyszerekkel a Ch-szintnek az ideális, az 5,2 mmol/l alá történő jelentős csökkentésével a coronariasclerosis progressziójának lelassulását, sőt az esetek 30%-ában regresszióját, valamint az új coronaria-események még nagyobb mértékű csökkenését lehetett bizonyítani. Ugyanakkor kimutatták, hogy a coronaria-események nem



annyira a coronariastenosis fokától, hanem inkább a lipid dús, instabil, rupturára hajlamos, lényeges stenosiszt nem is okozó soft plakkok jelenlététől függenek melyek statin kezeléssel viszont stabilizálhatók (10).

Az előzőekben az egyszerűség kedvéért a Ch-szintekről beszéltünk de meg kell jegyezni, hogy az atherogen molekula az LDL, az oxidált, modifikált LDL, amely által szállított Ch, az LDL-Ch rakódik le az ér falba. Ahogy az LDL-Ch kiszámításához használatos Friedewald-képlet ( $LDL - Ch = \text{össz. Ch} - HDL - Ch - Tg/2,2$ ) is sejteti, hogy ha átlagos HDL-Ch- és Tg-szintek vannak jelen, a Ch- és a LDL-Ch-szint között igen szoros korreláció van,  $1,0 \text{ mmol/l Ch-szint} = 0,67 \text{ mmol/l LDL-Ch-szint}$  (4). Így a gyakorlatban nem követünk el hibát, ha ilyen esetekben olyan tapasztalati ekvivalenciát is figyelembe vesszük, hogy a  $7,8 \text{ mmol/l Ch-szint} = 4,9 \text{ mmol/l LDL-Ch-szinttel}$ ,  $-6,5$  az  $4,1$ -el,  $5,2$  az  $3,4$ -el és  $4,0$  az  $2,6 \text{ mmol/l LDL-Ch-szinttel}$  egyenlő.

A fentiek alapján megváltoztak a HCh kezelési irányelvei is. Mellékelten közöljük az 1997. novemberi Magyar Lipid Konszenzus Konferencián beterjesztett kezelési irányelv javaslatunkat (1. táblázat), mely nemzetközi ajánlásokon, konkrétan a Brit Hyperlipidaemia Társaság ajánlásán is alapszik, a gyakorlat számára leegyszerűsített formában. Eszerint ISZB, atherosclerosis fennállása esetén a  $2,6 \text{ mmol/l-es LDL-cholesterin}$  célértékre – ami kb.  $4,0 \text{ mmol/l-es Ch-szintnek}$  felel meg – kell törekedni. Ezért diéta után már  $5,2 \text{ mmol/l}$  feletti HCh esetén gyógyszert, elsősorban simvastatint, lovastatint, fluvastatint vagy a torvastatint kell adnunk. Ha csak társrizikófaktorok vannak jelen, akkor  $6,5 \text{ mmol/l}$  felett, ha izolált HCh van szó, akkor  $7,8 \text{ mmol/l}$  felett férfiaknak mindig, nőknek menopausa után adunk gyógyszert.

A legújabb európai interdiszciplináris ajánlások (32) a kezelés célértékének az  $5,0 \text{ mmol/l-es Ch}$ , ill. a  $3,0 \text{ mmol/l-es LDL-Ch}$  értéket tekintik, melynek elérésére ISZB-s vagy magas rizikójú betegek esetén életmódváltozás után sz. e. gyógyszert is javasolnak.

*Atherogen dyslipidaemia (hypertriglyceridaemia, alacsony HDL-Ch-szint, borderline Ch-szint, small dense LDL↑)*

A HLP-k két fő csoportját lehet megkülönböztetni: egyikben a HCh, a másikban a HTg dominál. Ez a megkülönböztetés gyakorlati következményekkel is jár, hiszen HCh-ban elsősorban statinokat, HTg-ban fibrátokat

(beza-, cipro-, fenofitrátot, gemfibrozilt) adunk, kombinált – pl. II/b. típusú HLP-ban – eseti döntés szükséges, esetleg kombinált terapia is szóba jön. A HTg általában nem jár egyedül. Negatív korrelációban van a HDL-Ch-szinttel, így gyakran alacsony HDL-Ch-szint kíséri. Újabb vizsgálatok szerint az oxidációra hajlamos, atherogen small dense LDL molekulák koncentrációjának növekedése a Tg-szinttől függ,  $1,7 \text{ mmol/l-es Tg-érték}$  felett egyenletesen növekszik, de már  $1,17 \text{ mmol/l-nél}$  megjelenik (41), emiatt az ideális Tg-szintet egyesek újabban  $0,8 \text{ mmol/l}$  alatti értéknek tartják. A HTg, alacsony HDL-Ch, small dense LDL molekulák tünetegyüttesét *Grundy atherogen dyslipidaemia* szindrómának nevezte (13). Újabban az atherogen lipoprotein phenotype, vagy *atherogen lipoprotein profil (ALP)* elnevezés is elterjedt, amelybe az atherogen dyslipidaemia jellemzői mellett a postprandialis lipaemiát, az inzulinrezisztenciát és az ISZB-t is beleértik. Bár utaltunk már a HCh-k és HTg-k elkülöníthetőségére, mégis a legnagyobb coronarizikót egy harmadik tünetegyüttes a *lipid triász* jelenti, ahol a HTg, az alacsony HDL-Ch és a HCh egyszerre áll fenn, gyakran metabolikus szindróma részjelenségéként.

A normális Tg-szint felső határát  $2,3 \text{ mmol/l-nek}$ , ISZB esetén  $1,7 \text{ mmol/l-nek}$  tekinthetjük.

Saját, fenti felmérésünk szerint a hazai felnőttek Tg-szint átlaga  $2,48 \text{ mmol/l}$  (férfiaké  $2,67$ , nőké  $2,3 \text{ mmol/l}$ ) volt, Szilas és mtsai felmérésben pedig  $2,77 \text{ mmol/l}$  (férfi  $3,3$ , nő  $2,14 \text{ mmol/l}$ ).

A lakossági átlagok tehát, hasonlóan a Ch-szintekhez, a normál felső érték határa felett vannak, férfiakban magasabbak, mint nőkben.

A HTg és az ISZB kapcsolata sokáig nem volt olyan egyértelmű, mint a HCh esetében. Ebbe belejátszott az is, hogy a HTg gyakran szövődik más metabolikus rizikófaktorokkal, alacsony HDL-Ch-el pedig közel szabályszerűen, így nehéz volt különválasztani, hogy a coronarizikó önállóan a HTg hatására nő, vagy a vele együtt járó rizikófaktorok következményeként. A Framingham Study mindenesetre nőkben, a Stockholm Prospektív Study (7) pedig mindkét nemben önálló rizikószerepet tulajdonít a HTg-nek. Az elmúlt évtizedben összegyűlt 16 jelentős Tg-vizsgálat metaanalízisét Hokanson és Austin végezték el (16). Több mint 33 000 férfi és közel 6000 HTg-s nőn végzett vizsgálat adatait összegezve megállapítható volt a HTg független, önálló coronaria-rizikó

1. táblázat: Hypercholesterinaemiák gyógyszeres kezelési irányelvei

Prioritás	Betegkategória	Ha a diéta ellenére		Elérendő célértékek	
		Ch > mmol/l	LDL-Ch mmol/l	Ch	LDL-Ch
Sec. prevenció	ISZB, arterioscler. oblit., korai cerebrosclerosis	> 5,2	> 3,4	4,0–4,5	< 2,6
	Nincs ISZB, de van 2 vagy több RF	> 6,5	> 4,1	< 5,2	< 3,4
Primer prevenció	asympt. HCh férfi asympt. HCh postmenop. nő és Ch/HDL > 5 vagy famil. komb. HCh	> 7,8	> 4,9	< 6,5	< 4,1

Rizikófaktorok: 45 év feletti férfi, 55 év feletti női életkor, korai ISZB a családban, hypertonia, dohányzás, diabetes, > 30% túlsúly, HDL-CH < 0,9 mmol/l, HCh: hypercholesterinaemia



faktor szerepe, mindkét nemben szignifikánsan, nőkben még kifejezettebben. Megállapítható, hogy minden 1,0 mmol/l Tg-emelkedés férfiakban 30, nőkben 90%-kal emeli az ISZB kockázatát.

A HTg rizikószerepét növeli a postprandialis HTg, hiszen a nap legnagyobb részében magasabb Tg-szint, alimentáris lipaemia van a szervezetben. Ez a jelenség, melynek nagyobb mértéke és a Tg gazdag lipoproteinek remnantjainak keringésben maradása atherogen hatású.

A HTg diétával jobban befolyásolható, mint a HCh. *Romics* mutatott rá, hogy a HTg nemcsak zsír-, hanem szénhidrátindukált is lehet, ezt a diétában is figyelembe kell venni (35). A HTg gyógyszeres befolyásolásában a fibrátok vannak előtérben, melyek egyébként a small dense LDL keletkezését is gátolják, bár érdekes szerepet kaphat az atorvastatin is, mely a Tg-szintet is jelentősen csökkenti. A *Helsinki Heart Study*-ban gemfibrozil hatására – mely mindhárom lipid paraméterre hatott – a Tg-szint 35%-os csökkentése mellett a szívinfarktusok száma 34%-kal csökkent. Az összmortalitás változását azonban nem tudták kimutatni. Angiographiai vizsgálat is történt már fibrát készítményekkel coronariabetegekben (*BECAIT*) (9), a progressio lelassult, regressiót is észleltek és a coronaria-események száma is kisebb volt, annak ellenére, hogy a Tg-szint 35%-os csökkenése mellett az LDL-Ch-szint nem változott szignifikánsan.

Tg-szint csökkenéssel eddig még nem tudtak egyértelmű összmortalitás csökkenést kimutatni.

#### HDL-cholesterin

A HDL-Ch a menopausáig kb. 10%-kal magasabb nőkben, mint férfiakban, valószínűsíthetően ösztrogénhatás következtében. Ezért a kórosan alacsony HDL-Ch-szint határa különbözik a két nemben: férfiaknál <0,9, nőkben <1,16. A *PROCAM Study* során (2) a német felnőtt lakosságban a férfiak 13,7, a nők 17,9%-ának volt ilyen alacsony HDL-Ch-szintje. Az ISZB mentes férfiak lakossági átlaga 1,14 mmol/l volt, az ISZB-seké pedig 0,95 mmol/l, 64%-uknak volt 0,9 alatt (a lakosságban 18,4%).

A HDL-Ch-szint ideális szintje férfiaknál 1,5 mmol/l, nőknél 1,7 mmol/l felett van. Egyes állásfoglalások szerint a rizikóstatusz felmérésénél az 1,6 mmol/l feletti HDL-Ch negatív rizikófaktorok számát, levonható a rizikóstatuszból.

A HDL-Ch és az ISZB inverz, önálló, független kapcsolatára egyértelmű bizonyítékok vannak. A *Framingham Study* követéses vizsgálatai során a HDL-Ch bizonyult a leendő szívinfarktusok legjobb előrejelzőjének. Akiknek induláskor 0,9 mmol/l alatt volt a HDL-Ch-szintje, azok közül később 8× olyan gyakran alakult ki infarktus, mint 1,6 mmol/l értékűek felett. A *Tromso Study*-ban a többéves követés során a HDL-Ch 3× jobb prediktora volt egy leendő szívinfarktusnak, mint a többi lipid paraméter (27). A HDL-Ch minden 0,3 mmol/l-es növekedése az ISZB rizikót 20–30%-kal csökkentheti.

Az alacsony HDL-Ch-szint gyakran jár együtt a HTg-n kívül más rizikófaktorokkal, obesitással, dohányzással, mozgásszegény életmóddal, II. típusú diabétesszel. Saját felmérésünkben cukorbetegekben 34,5% volt az alacsony HDL-Ch-szint aránya.

Sajnos jelenleg még alig állnak rendelkezésre olyan prospektív vizsgálatok eredményei, amelyek azt igazol-

ják, hogy a HDL-Ch-szint izolált növelése az ISZB kockázatát csökkenti. Ugyanakkor a *Helsinki Heart Study*-ban a HDL-Ch 11%-os emelkedése meghatározó szerepet játszott az infarktusok számának csökkenésében. A folyamatban lévő *High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial* 1,0 mmol/l alatti HDL-Ch-szintű szívbetegkezelését vizsgálja, mikronizált fenofibráttal. Gemfibrozillal is vannak folyamatban vizsgálatok.

A lipid paraméterek közül még jó néhány – a gyakorlatban kevésbé emlegetett – tényezőt tekinthetünk rizikófaktoroknak, mint elsősorban a magas Apo B, az alacsony Apo A1, a magas Lp/a (> 25 mg/dl), a magas atherogen index (Ch/HDL-Ch > 5), a magas IDL (III. típusú HLP) és a small dense LDL molekulák magas koncentrációja.

## 2. Az elhízás, mint rizikófaktor

Orvosi terminológiával túlsúlyról beszélünk 25–30 közötti testtömeg index (BMI), elhízásról 30 feletti BMI esetén. 40-es BMI felett használatos a súlyos morbid elhízás megjelölés.

Az *Első Magyar Reprezentatív Táplálkozási Felmérés* (5) adatai szerint a felnőtt férfiak 58, a nők 61%-ának testtömeg indexe haladja meg a 25-öt. A férfiak átlagos testsúlya 81,0 kg, a nőké 67,7 kg, mely a 172, ill. 160 cm-es átlagos magasságokat figyelembe véve 8–9 kg túlsúlyt jelent.

Az elhízás gyakorisága – főleg nőknél – az életkorral nő, a 30-as BMI feletti, az orvosi értelemben vett elhízás aránya 21,1%.

Az elhízás és a cardiovascularis betegségek rizikója között az univariáns analízisek szerint kifejezett szoros kapcsolat áll fenn, a *Framingham Study* 26 éves követési vizsgálatai során pl. ez az infarktus kockázat vonatkozásában is egyértelmű volt férfiakban, nőkben egyaránt (17). ugyanakkor ismert, hogy az elhízással járó sok egyéb metabolikus rizikófaktor is növeli az ISZB kockázatát, így jó lenne elválasztani az elhízás önálló hatását a rizikófaktorokétól. Ezt szolgálták a multivariáns analízisek. A *Framingham Study* adatait így feldolgozva is bizonyítható volt, hogy a kísérő rizikófaktorok nélküli obesitas mértéke is pozitívan korrelált a cardiovascularis betegségek incidenciájával. Néhány más multivariáns analízis – többek között a *Seven Country Study* – nem találta az obesitást független rizikófaktoroknak. Ezek azonban vagy keresztmetszeti vagy relatíve rövid időtartamú vizsgálatok voltak, ellentétben a *Framingham* vagy a *Nurses Health Study*-val. Különböző is az obesitasnak, mint rizikófaktoroknak a független volta egy kissé akadémikus kérdés, hiszen az elhízás velejárói a csatlakozó metabolikus rizikófaktorok, így az elhízásra irányuló prevencióval az egész rizikóstatuszt meg lehet változtatni.

A *Nurses Health Study*-ban (49) 115 000 amerikai ápolónő sorsát követve kimutatták, hogy az ISZB rizikó már 21-es BMI felett enyhén emelkedni kezd, 21–23 között 53%-kal magasabb, 25–29 között megduplázódik, 29 felett pedig megháromszorozódik a 21-es BMI alattiak coronaria-rizikójához viszonyítva, a multivariációs analízis szerint. Azt is kimutatták, hogy az ápolónők 18 éves kor utáni súlygyarapodása igen kifejező prediktora, előrejelzője volt egy leendő ISZB-nek, számításaik szerint minden kg testsúlygyarapodás 3,1%-kal növelte az ISZB kockázatát. Sajnos túl kevés nő fogyott le jelentősen a megfigyelés alatt, hogy azt is felmérhették volna, hogy ez csök-



kentette-e a coronaria-rizikót. A *Framingham Study*-ban a 25 éves kor után kialakult súlynövekedés mindkét nemben növelte azt.

A vizsgálatok egy része korábban nem tett különbséget az elhízások között az elhízás típusa szerint. Az elhízás típusa megbecsülhető a derék és csípő körfogat mérése alapján. 0,9 feletti hányados esetén férfiaknál abdominalis, visceralis, centralis, android „alma” típusú, főleg hasra terjedő elhízásról beszélünk, szemben a csípőre, combra lokalizálódó, perifériás, gynoid, „körte” típusú elhízással (<0,9). Nőkben a szélesebb medence miatt 0,8 a választóvonal az alma és a körte típusú elhízás között. Meg kell jegyezni, hogy az elhízottak nagyobb, mintegy  $\frac{3}{4}$  része alma típusú elhízott, és saját felméréseink szerint 30-as BMI felett ez épp olyan gyakran fordul elő már nőknél is, mint férfiaknál. A visceralis obesitasban jelenlévő lipolitikusan aktív zsírszövetek olyan anyagcsere-folyamatokat indítanak be, mely metabolikus társrizikófaktorok, hypertonia, diabetes, dyslipidaemia, ISZB és stroke keletkezéséhez vezetnek, szemben a gluteofemoralis típusú elhízással, mely csak varicositasra hajlamosít.

Az epidemiológiai vizsgálatok közül a *Framingham Study* is bizonyította, hogy az elhízás típusa jobb prediktora volt egy leendő ISZB-nek, sőt az összmortalitásnak is, mint a BMI vagy a bőrredő mérése. Egy gottenburgi vizsgálatban (22) 12 éves követés során a derék/csípő körfogat aránya független rizikófaktor volt az infarktusnak, stroke-nak, összhálozásnak egyaránt. Újabb az elhízás okozta kockázatot egyedül a derékkörfogat méréseivel is megbecsülhetőnek tartják. Férfiaknál a 94, nőknél a 80 cm feletti derékkörfogat alma típusú, általában más rizikófaktorokkal társult elhízásra, a 102 cm (férfi) és a 88 cm (nő) feletti értékek pedig az ISZB kockázat kifejezett növekedésére utalnak.

Az elhízás rizikófaktor szerepét még döntőbben bizonyíthatná, ha – pl. a Ch történetéhez hasonlóan – bizonyítani lehetne, hogy az elhízás csökkentése az ISZB előfordulásának csökkenéséhez vezet. Sajnos csak néhány vizsgálat van, mely ezt bizonyítja. Ennek fő oka, hogy az elhízás az a coronaria-rizikófaktor, melynek gyakorisága az utóbbi évtizedben a nyugati országokban nem csökkent, hanem nőtt, így pl. az USA, Anglia, Németország, Franciaország, Hollandia esetén hasonló kedvezőtlen folyamatoknak lehetünk tanúi. Az Egyesült Királyságban pl. a 25 feletti BMI-vel rendelkezők aránya 1980–1991 között férfiaknál 39-ről 53%-ra, nőknél 32-ről 44%-ra növekedett. E jelenség oka lehet, hogy a zsírfogyasztás kétségtelen csökkenését szénhidrát-fogyasztással, többlet kalória-felvétellel „túlkompenzálták”. Másrészt a fizikai aktivitás – egyes rétegek részprogramjai ellenére – tömegméretekben nem nőtt, hanem tovább csökkent.

Az elhízás hosszú távú eredményes kezelése nagyrészt megoldatlan probléma. Ebben nem rendelkezünk olyan gyógyszeres segítséggel sem, mint amilyenek a statinok, fibrátok, illetve korszerű antihypertensív szerek a HCh és a hypertonia esetén. Az étvágycsökkentő hatású amfetamin származékok központi idegrendszeri izgató hatásuk miatt zsákutcának bizonyultak. A serotoninerg hatású hatékony dexfenfluramint igen ritkán valvulopathiát okozható mellékhatása miatt visszavonták a forgalomból. Jelenleg hazánkban gyógyszer nélkül vagyunk. Sok remény fűzhető viszont a már hazánkban is közvetlen forgalomba hozatal előtt álló zsírfelszívó-

dás-lipáz gátló orlistáthoz (Xenical), mely alkalmazása esetén az elfogyasztott zsírok 30%-a a székllettel kiürül. Ezzel együtt nem teszi feleslegessé a diétát, melynek legalább 1200–1800 kcal-t kell tartalmaznia, hogy a szervezet védekezéseként alapanyagcsere-csökkenés ne következzen be. A napi többszöri kis étkezés, ehhez az „este kevesebbet” elv betartása, étvágycsökkentő, rostos étrend, szükség esetén rostkoncentrátumokkal, a nassolás kerülése, viselkedésterápia és a fizikai tréning együttesen heti 0,5–1,0 kg fogyást eredményezhet, melynek hosszú távú fenntartása a legnehezebb feladat. A testsúlycsökkentés szükséges mértékét újabban 10 kg-ban (10%) tervezik, az ugyanis gyakran elég ahhoz, hogy a kísérő metabolikus rizikófaktorok visszafejlődjenek.

Az elhízás kezelési lehetőségeinek áttekintése után visszatérhetünk arra a kérdésre, hogy vajon, ha a testsúlycsökkenés megvalósul, az csökkenti-e a coronaria-rizikót.

Az említett kevés ilyen vizsgálat közül a legfigyelemre méltóbb a *British Regional Heart Study* (48), ahol 7735 középkorú férfi sorsát követték 5 + 4 éven át. Azok között, akiknek a súlya 28 feletti BMI tartományból (elhízottak kategóriája) 28 alá csökkent, ott a cardiovascularis mortalitás megfeleződött. Azok csoportjában akik fogytak ugyan, de nem érték el a 28-as BMI alatti tartományba, nem csökkent a rizikó.

A secundaer prevencióban még nagyobb haszna lehet a fogyásnak, már rövidebb idő alatt is. Infarktuson átesett betegekben szigorú cardioprotectiv diétával egy év alatt átlag 7 kg testsúlycsökkenéssel az új cardialis események száma szignifikánsan csökkent a kontrollcsoporthoz képest (38). A *Lifestyl Heart Trial*-ban (29) szigorú vegetáriánus diétán coronarographiával igazolt stenosisok progressziójának lelassulását, sőt regresszióját és az új coronaria-események csökkenését lehetett elérni.

Az elhízás orvosi kezelésének irányelveit foglaltuk össze a 2. táblázatban, a HCh-k kezelési elveinek analógiájára. Itt is a secundaer prevenció a prioritás, már meglévő ISZB vagy társrizikófaktorok esetén már alacsonyabb – 27, ill. 30-as – BMI esetén indokolt a kezelés.

2. táblázat: Ajánlás az elhízás kezelési irányelveire

Prioritások	Rizikó kategória (klinikai állapot)	Abdominalis elhízás	
		BMI	(% túlsúly az ideális felett)
Sec. prevenció	Cardiovasc. betegség +	> 27	> 20
	2 v. több RF + (HT, ADL, IGT, metab. sy.)	> 30	> 40
Primer prevenció	szövődménymentes obesitas	> 33	> 50

HT: hypertonia, ADL: atherogen dyslipoproteinaemia, IGT: csökkent glükóztolerancia (diab. mell.)

### 3. A hypertonia, mint az ISZB rizikófaktor

A HT fogalma is változott az elmúlt évtizedben, mégpedig mindinkább szigorodtak azok a határértékek, amely felett HT-ről beszélünk. A HT tehát nem a lakos-



sági átlag felett vagy az életkortól függően mind magasabb értéknél kezdődik, hanem ott, ahol a cardiovascularis rizikó is emelkedni kezd. Így jutottak el oda, hogy nemzetközi ajánlások, ill. a Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása szerint a HT 140 Hgmm-es systolés és 90 Hgmm-es diastolés értéknél kezdődik. A 3. táblázatban az optimális, az ún. magas-normális vérnyomás, ill. a HT három stádiumának értékhatárait láthatjuk. A normális felső határ értéke önmérés esetén és ABPM-mel nappal 135/85 Hgmm, ABPM-mel éjszaka 120/75 Hgmm.

**3. táblázat:** Az optimális, a magas-normális vérnyomás és a hypertonia értékhatárai

Optimális vérnyomás	120/80 Hgmm
„Magas normális” vérnyomás	130-139/85-89 Hgmm
Hypertonia $\geq$ 140/90 Hgmm	
Enyhe, I. stádium:	140-159/90-99 Hgmm
Közepes, II. stádium:	160-179/100-109 Hgmm
Súlyos, III. stádium:	$\geq$ 180/110 Hgmm

A HT gyakoriságát a populációban pontosan nem ismerjük, részben mert főleg korábbi egyes felmérésekben a 160/95 Hgmm feletti vérnyomást tekintették HT-nak, másrészt pedig – mivel a HT gyakorisága a korral jelentősen nő – egy átlagos gyakoriság megadása a vizsgáltak változó korösszetételének is függvénye.

Hazánkban *Sonkodi és mtsai* közel 15 000-es populációra kiterjedő felmérése az egyik legszélesebb körű (39). Hasonló felmérések (*Farsang és mtsai*: 21,3%) adatait is figyelembe véve a HT gyakorisága 18–25% közé tehető. Ennél jóval kevesebb, mintegy fele az ismert HT-sok száma. *Szegedi és mtsai* (42) HT regisztere alapján az ismert, gondozott HT-sok aránya a lakosságban férfiaknál 8,48, nőknél 11,7%, a 60 év felettiekben pedig mintegy 30%. Ugyanakkor az USA-ban a lakossági felmérés alapján feltárt prevalencia ugyanebben a korosztályban 60–70 év között 54%. Ismert az ún. felező szabály, miszerint a HT-soknak csak a felét ismerjük, ezeknek csak a felét kezeljük és csak ezek felét megfelelően. A *NHANES III*. 1994-ben publikált amerikai adatai szerint (6) a felnőttek átlag 24%-ában előforduló HT-soknak már  $\frac{2}{3}$ -a tud magas vérnyomásáról, ezek 53%-át kezelik gyógyszerrel, de csak 27,4%-ukat kezelik adekvátan. A *Framingham Study* adatai szerint (19) 30 és 65 éves kor között a systolés vérnyomás átlag 20, a diastolés 10 Hgmm-rel nő. A fiatalabb korban a férfiak közt gyakoribb a HT, a menopausa után pedig a nőkben. A systolés vérnyomás egyenletesen emelkedik férfiakban a 70-es, nőkben a 80-as életkorig. A *Framingham Study*-ban az időskori HT-sok 65–75%-a izolált systolés HT volt. A vizsgálatban résztvevő, induláskor normotensiosok között a követés 36 éve alatt  $\frac{2}{3}$ -ukban alakult ki HT.

A HT prevalenciája és incidenciája a mind gyakoribb korai felismerés és korszerű kezelés ellenére nem csökkent, hanem inkább emelkedett. A lakosságban mért átlag vérnyomások ugyan alacsonyabbak, a magasnak mért vérnyomások száma  $\frac{1}{3}$ -a a korábbiaknak, az újonnan felfedezett HT-sok aránya azonban nem csökkent. Ebben feltételezhetően a HT-ra hajlamosító obesitas és a diabetes prevalenciájának jelentős növekedése is szerepet játszik. A HT a cardiovascularis események mintegy 35–72%-ában játszik szerepet. A *Framingham Study* 36 éves követéses adatai alapján a coronaria-ISZB események (infarktus, angina pectoris, hirtelen halál, coronaria insufficientia) száma 2× olyan gyakori volt a HT-s férfiak és 2,2× a nők, mint a normotensiosok között. Ezen belül az előfordulás arányosan nőtt a HT súlyossági

fokával, minden 10 Hgmm vérnyomásemelkedés 30%-kal növelte a cardiovascularis rizikót. A magasabb érték-tartományban lépcsőzetesen nőhet a kockázat, pl. idősebbekben 180 Hgmm felett 3×-os a rizikó a 125 Hgmm mellett észlelt kockázattal szemben. Sokáig a – 90 Hgmm feletti – diastolés vérnyomás rizikó szerepét hangsúlyozták, de a *Framingham Study* adatai alapján a systolés vérnyomásnak nagyobb rizikószerpe van. Nemcsak a sokkal nagyobb előfordulása miatt, hanem az is kimutatható, hogy a várható rizikó megítélése jobban korrelált a systolés vérnyomással, különösen férfiaknál és a kísérő diastolés HT csak kevésbé jelzi vagy növeli a kockázatot a meghatározó systolés HT-hoz képest. Erre utal az izolált systolés hypertonia bizonyított rizikószerpe is.

A diastolés vérnyomás és az ISZB mortalitás kapcsolatát kétféle görbével ábrázolhatjuk. Az egyébként egészséges, nem coronariabeteg HT-s esetekben egy lineáris összefüggés rajzolható – ahogy ezt az *MRFIT* vizsgálat is igazolta –, az infarktuson átesettek esetében azonban U alakú a görbe, tehát a vérnyomás drasztikus csökkenése vagy csökkentése is növelheti a halálozást.

A *Pooling Project* 10 éves időtartamra kiterjedő adatai alapján azok között, akiknek a diastolés nyomás értéke 105 Hgmm felett volt, négyszer olyan gyakran alakult ki infarktus, mint a 80 Hgmm körüli értékeknél, sőt még ezeknél is kétszer annyiszor, mint 60 Hgmm alatt (40).

A hypertonia coronaria-rizikó szerepét megköszorozzák a csatlakozó rizikófaktorok. A hypertonia csak az esetek 20%-ában áll egyedül. A balkamra-hypertrophia – mely részben a hypertonia következménye – ominózus előjele a rizikó növekedésének. A klasszikus rizikófaktorok csatlakozása nem lineárisan, hanem exponenciálisan növeli a rizikót. Ez egy adott időtartamra, pl. a következő 10 évre – a *Framingham Study* alapján számszerűen is megbecsülhető. Az Európai Kardiológiai, Atherosclerosis, Hypertonia Társaságok közösen szerkesztett rizikómétere (risk chart) alapján egy 60 éves dohányzó, hypercholesterinaemiás férfinak már 160 Hgmm-es vérnyomás felett 40% a kockázata egy 10 éven belül várható coronaria-eseményre (32). Másrészt egy izolált, társrizikófaktorok nélküli, enyhe hypertonia rizikója alig tér el a populációs átlagtól.

A hypertonia és az ISZB közti pozitív korreláció alapján logikusnak tűnik, hogy a hypertonia kezelése, csökkentése – elválasztva az egyes antihypertensív szerek bal kamra funkciót, szívelégtelenséget, endothel-dysfunctiót, haemostasist stb. befolyásoló kedvező hatásától – a stroke mellett az ISZB kockázatot is csökkenti. Az intervenciós vizsgálatokban azonban ez nem volt egyértelmű és ez sok tanulsággal is járt. A nagy formátumú *MRFIT* vizsgálat (28) a 70-es évek végén a hypertonia vonatkozásában azt a meglepő eredményt hozta, hogy abban az alcsoportban, ahol a diastolés nyomás 94–99 Hgmm volt, az intenzív – többek között antihypertensív – terápiában részesült betegekben az ISZB mortalitás nagyobb volt, mint a háziorvosok által kezelték között. Ugyancsak az *MRFIT* során észlelték, hogy a diuretikumot vagy propranololt szedők között kedvezőtlen Ch- és Tg-szint változások következtek be. Néhány más vizsgálatban pedig diuretikum vagy  $\beta$ -blokkoló kezelés hatására a diabetes gyakorisága 2–3× magasabb volt a kezelt, mint a nem kezelt csoportban. Ezek az eredmények felhívták a figyelmet az antihypertensív szerek esetleges kedvezőtlen metabolikus mellékhatásaira, az inzulin-szenzitivitásra és a lipidanyagcserére vonatkozóan. A 60-as



években a malignus hypertonia esetek kezelésénél még egyértelmű volt a túlélés meghosszabbodása, antihypertensív kezelés hatására. Csak később kezdtek vizsgálni az enyhe és közepes súlyosságú hypertoniák befolyásolásának következményeit. A 90-es években Collins, Peto, MacMahon és mtsai (8) 14 ilyen randomizált intervenció vizsgálat metaanalízisét készítették el. 37 000 személy adatai kerültek összegzésre, akik diastolés vérnyomás átlaga a belépéskor 99 Hgmm volt és ez 5 év alatt átlagosan 5–6 Hgmm-el csökkent. Ilyen mértékű vérnyomáscsökkenéstől – a rendelkezésre álló prospektív megfigyeléses – nem intervenció – tanulmányok alapján 33–50%-os stroke és 20–25%-os ISZB redukció lenne várható. Az intervenció vizsgálatokban a stroke vonatkozásában ez be is következett (42%), de az ISZB vonatkozásában kevésbé, ez átlagosan csak 14%-kal csökkent. Ez a csökkenés azonban szignifikánsnak bizonyult, annak ellenére, hogy főként  $\beta$ -blokkolókkal és diuretikumokkal érték el. Az epidemiológiai eredményektől elmaradt csökkenés mértéke kevésbé magyarázható a gyógyszerek metabolikus mellékhatásaival, inkább azzal, hogy a stroke a hypertonia kiemelt rizikófaktora, az ISZB pedig inkább multifaktoriális betegség, ahol több rizikótényezőt kellene egyidőben befolyásolni.

Az utolsó 10–15 év jobban megtervezett intervenció vizsgálati és a belőlük készített metaanalízisek még egyértelműbb eredményt adtak, különösen idősebb férfiakban és nőkben. A STOP, SHEP, az MRC vizsgálatokban 13–27–19%-os szignifikáns ISZB incidencia, ill. mortalitás csökkenés volt kimutatható, az összmortalitás csökkenése mellett, elsősorban  $\beta$ -blokkoló, diuretikum terápiával. Egyedül a fiatal és középkorú fehér nőkben nem sikerült hasonló eredményt elérni. Hasonló 9, ill. másik 6 vizsgálat metaanalízise a hypertonia csökkentésére bekövetkező 25%-os coronaria-mortalitás csökkenést, konklúzióként minden 5 Hgmm-es vérnyomás csökkenésre 10%-os cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkenést mutatott (34).

A hypertonia kezelésének első vonalbeli gyógyszerei közül a  $\beta$ -blokkolókon, diuretikumokon kívül Ca-antagonistákkal, ACE-gátlókkal, alfa<sub>1</sub>-blokkolókkal is vannak már hasonló részeredmények és részletes vizsgálatok folyamatban.

Egy most befejezett, 26 országban közel 20 000 beteg részvételével folytatott vizsgálatban, a HOT Study-ban (44) Ca-antagonista kezelést szükség esetén ACE-gátlókkal vagy  $\beta$ -blokkolókkal kombináltak, hogy elérjék a diastolés vérnyomás átlag 105 Hgmm-ről 90–85–80 Hgmm-es célértékre történő csökkenését és megállapítsák, mennyi az az optimális vérnyomásérték, amelynél legkisebb a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kockázata. Ezt az értéket, az optimális célvérnyomást 138/83 Hgmm-nek találták meg. Azok között, akik ezt elérték, a cardiovascularis események kialakulásának kockázata 30%-kal csökkent.

Végeredményben összegyűltek a bizonyítékok arra, hogy egyedül a vérnyomás csökkentése is csökkenti az ISZB kockázatot. Számos – itt nem részletezett – vizsgálat pedig egyéb különböző klinikai állapotokban, pl. infarktus után, arrhythmiában, a szekunder prevencióban, szívelégtelenségben igazolta az antihypertensív szerek egyéb kedvező hatásait.

Napjainkban a hypertonia adekvát kezelése a fő probléma. Kiindulópontja a hypertonia nem gyógyszeres kezelése, mely döntően a testsúlycsökkentő, sószegény diétán, az alkoholfogyasztás korlátozásán és fizikai akti-

vítás növelésén alapul (31). A hypertoniásoknak mintegy  $^{3/4}$ -e túlsúlyos – elhízott, több mint felének inzulinrezisztenciája van (24), mely a hypertonia kialakulását is magyarázza. Racionális tehát, hogy ha gyógyszeres kezelésre is kényszerülünk, olyan antihypertensív szert válasszunk, melynek metabolikus hatása minimum neutralis vagy éppen kedvező a lipid szintekre (prazosin, doxazosin, quinapril) vagy az inzulin-szenzitivitásra (doxazosin, captopril, enalapril, carvedilol, moxonidin, dilevalol) (25).

A Magyar Hypertonia Társaság 1998-ban is összeállította a hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelveit (11) és ebben a kezelési irányelveket, mely lehetővé teszi az adekvát, individuális terápia megválasztását. Ez nemcsak a vérnyomás értékektől, hanem a beteg rizikóstatuszától, klinikai állapotától is függ.

A terápiás stratégiát meghatározó, hypertoniás rizikócsoportok jellemzését a 4. táblázatban, az ezt figyelembe vevő kezelési elveket az 5. táblázatban közöljük.

4. táblázat: A terápiás stratégiát meghatározó, hypertoniás rizikócsoportok felosztása és jellemzése

Rizikócsoport „A”	Rizikócsoport „B”	Rizikócsoport „C”
magas-normális vérnyomás vagy hypertonia (I., II., III. fokozat), de cardiovascularis betegség klinikai manifesztációja, illetve hypertoniás célszervkárosodás és egyéb rizikófaktor nincs	magas-normális vérnyomás vagy hypertonia (I., II., III. fokozat) cardiovascularis betegség klinikai manifesztációja, illetve hypertoniás célszervkárosodás nincs, azonban egy vagy több fő rizikótényező kimutatható (diabetes mellitus és chronicus parenchymás vesebetegség nincs)	magas-normális vérnyomás vagy hypertonia (I., II., III. fokozat) cardiovascularis betegség klinikai manifesztációjával, vagy hypertoniás célszervkárosodással, vagy diabetes mellitussal, illetve chronicus parenchymás vesebetegséggel

5. táblázat: A hypertonia-betegség kezelésének elve a rizikócsoportok szerinti felosztásban

Vérnyomás (stádium-beosztás)	Rizikócsoport „A”	Rizikócsoport „B”	Rizikócsoport „C”
Magas-normális (130–139/85–89 Hgmm)	Életmód-változtatás	Életmód-változtatás	Gyógyszeres kezelés***
I. fokozat	Életmód-változtatás	Gyógyszeres kezelés**	Gyógyszeres kezelés
II–III. fokozat	Gyógyszeres kezelés	Gyógyszeres kezelés	Gyógyszeres kezelés

\* minden esetben az életmód-változtatás is javasolt

\*\* többszörös rizikótényező hiánya esetén életmód-változtatás javasolt

\*\*\* szívelégtelenség vagy veseelégtelenség, vagy diabetes mellitus esetén

## 4. A diabetes mellitus, mint rizikófaktor

Klasszikus coronaria-rizikófaktoroknak a felnőttkorban kezdődő 2. típusú diabetes tekinthető, mely – figyelembe véve, hogy az összes diabetes esetek mintegy 90–95%-a ide sorolható – sokkal gyakrabban előforduló rizikófaktor az ISZB-nek mint az 1. típusú diabetes.



Az Egészségügyi Világszervezet ajánlásának lényege szerint manifest diabetesnek tekinthető, ha az éhgyomri vércukor legalább két alkalommal 7,8 mmol/l felett van és/vagy a 75 g glükózzal történő terhelésnél a kétórás érték a 11,1 mmol/l-t meghaladja. Csökkent glükóztoleranciára pedig akkor, ha a kétórás érték 7,8 és 11,0 mmol/l között van (IGT).

Az Amerikai Diabetes Társaság 1998-ban elfogadott állásfoglalása szerint a diabetes kórismézésére döntően az éhomi vércukor értéket ( $>7,0$  mmol/l) ajánlják. Emellett bevezették az impaired fasting glucose, a „károsodott éhomi vércukor” (6,1–6,9 mmol/l) fogalmát, kiegészítve a csökkent glükóztolerancia (IGT) kategóriát (1). Az Egészségügyi Világszervezet az idén foglal állást ezen új kritériumokról. A 2. típusú diabetes mellitus gyakorisága az elmúlt 20 évben világszerte nőtt.

Míg korábban az ismert morbiditás a hazai lakosságban 2% körüli volt, hazánkban Makkos, Szűcs és Kerényi (26) 1981–1982-es bicskei járásban történt reprezentatív felmérése szerint – 3,6% IGT mellett – 3,5, az 1990–1991-es Tolna és Békés megyei, valamint fővárosi adatok szerint ez 4,5%-ra (45), majd 1994-ben regionális adatok alapján 6%-ra emelkedett. Az 1. típusú betegek száma 25–35 000-re, a 2. típusúaké a 90-es évek fordulóján 430–440 000-re becsülhető (21). 1996-ban a magyarországi Diabetes Szűrővizsgálati Program nem az egész lakosságot vizsgálta, hanem a rizikószemélyekre szorítkozott. Ezek között a cukorbeteg aránya már 10,1%, a csökkent glükóztoleranciásoké pedig 7,6% (47). A különböző felmérések szerint a felismert diabeteszesek mellett megközelítőleg ugyanolyan arányban számíthatunk csökkent glükóztolerancia fennállására, tehát a populációban ezek legalább 5–5%-ot tehetnek ki (12).

Az előrejelzések szerint a glükóz-intolerancia aránya az egész világon tovább növekszik. Emögött a 2. típusú diabetes esetek 80%-ának háttérben álló obesitas már említett világméretű növekedése, a vele kapcsolatos inzulin-rezisztencia, hyperinsulinaemia – metabolikus szindróma – állapotok elterjedése áll.

A diabetes és az ISZB kapcsolatát számos felmérés vizsgálta és bizonyította. Az ISZB frekvencia jelentősen magasabb cukorbetegekben, mint nem diabeteszesekben. Ez igaz nemcsak a 2., hanem az 1. típusú diabetesre is, de miután a 2. típus prevalenciája jóval nagyobb és ezen betegek átlagéletkora magasabb, a gyakorlatban a 2. típusú cukorbetegek között a cardiovascularis betegségek dominanciáját észleljük. E betegek 75%-a cardiovascularis betegségben is hal meg.

Sok hasonló vizsgálat közül kiemelhető a *Framingham Study*, melynek követéses vizsgálata során a cukorbeteg férfiak közt 2×, a nők között 3× olyan gyakoriak voltak a cardiovascularis események, sőt a myocardialis infarktusok incidenciája, mint a nem cukorbetegek közt. Úgy tűnik a nők, férfiakkal szembeni bizonyos infarktus védettségét a diabetes megszünteti. A diabetes rizikófaktor szerepét még csak növeli az a tény, hogy a néma infarktusok miatt – amelyek előfordulási gyakorisága cardiovascularis autonóm neuropathia talaján diabetesben gyakoribb – csak egy részük kerül felismerésre. Egy legújabb – bár némileg vitatott – vizsgálat eredménye szerint egy fennálló diabetes negatív kardiális anamnesissel hasonló infarktus kockázatot jelent, mintha valakinek már infarktusa is volt, de nem cukorbeteg (14).

A diabeteszel együtt járó metabolikus rizikófaktoroknak nagy szerepe van az ISZB kockázat növekedésében.

Saját diabeteszes beteganyagunkban a HCh 1,33×, a HTg 2,4× az alacsony HDL–Ch 3,2× a hypertonia 2,1× volt gyakoribb, mint a populációs átlag.

A diabetes kezelésének, az intervenciónak hatásáról az ISZB kockázatra viszonylag kevesebb egyértelmű adat van. Korábban ellentmondó eredmények születtek arra vonatkozóan, hogy a diabetes fennállásának időtartamától vagy a hyperglycaemia mértékétől függne elsősorban a cardiovascularis mortalitás, míg ez a microvascularis komplikációk vonatkozásában egyértelmű volt. Vizsgálatok bizonyították azt is, hogy már a csökkent glükóztolerancia időszaka alatt éppen olyan gyakoriak a macrovascularis komplikációk, mint a manifest diabetes idején.

Újabb meggyőző adatokat közöltek a diabetes intenzív kezelésének, jobb beállításának kedvező hatásáról a cardiovascularis eseményekre. A DCCT (*The Diabetes Control and Complication Study*) (43) tanulmányban intenzív inzulin kezelésben részesült 1. típusú cukorbetegekben a cardiovascularis események száma 41%-kal csökkenthető volt. Az 1998-ban befejezett 10 éves UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)-ban részben azt bizonyították, hogy a diabetes jó beállítása 25%-kal szignifikánsan csökkentette a microvascularis, és bizonyos fokig a macrovascularis komplikációkat, 16%-kal a myocardialis infarktus kockázatot ( $p < 0,052$ ), úgy az intenzív sulfaniluria, mint inzulin kezeléssel egyaránt. A vizsgálat egy ága a túlsúlyos betegek metformin monoterápiája volt, mely szer az inzulinérzékenység javításával, a testsúllyal, a lipidekre és haemostasisra kifejtett kedvező – gyakorlatilag hypoglycaemia mentes – hatásával a 80%-ban elhízott diabeteszesek terápiájában mindinkább előtérbe kerül. Az UKPDS ezen csoportjában a metformin az összmortalitást is 36%-kal, az infarktusok számát 39%-kal csökkentette (46).

A diabeteshez gyakran társuló HT és HCh kezelése antihypertensív, ill. antilipidaemiás szerekkel szintén kedvező hatású a diabeteszes komplikációkra. Az UKPDS HT-s betegekben mintegy 10 Hgmm-es átlagos vérnyomáscsökkentéssel a diabeteszes szövődeményeket és a stroke-t, a már említett SSSS vizsgálatban (36) pedig a diabeteszes alcsoportban a simvastatin terápia hatására 55%-kal a cardiovascularis mortalitást lehetett csökkenteni. A diabeteszes betegek komplett kezelésének hasznáról és szükségességéről tehát összegyűltek a bizonyítékok.

Áttekintve a metabolikus rizikófaktorok előfordulását, ISZB-vel való kapcsolatát és befolyásolásuknak az ISZB kockázatra kifejtett hatását tárgyaló óriási irodalmi adathalmazból a legfontosabbnak tarthatókat befejezésül röviden ki kell még térnünk a négyesfogat háttérben gyakran, ha nem is mindig megtalálható inzulin-rezisztencia – hyperinsulinaemia rizikó szerepére (15). Ez az abdominalis elhízottak vagy HT-sok, dyslipidaemiások, glükóz-intoleranciás betegek többségében kimutatható, ill. kialakulásában is szerepet játszik. Néhány nagy vizsgálat (*Párizs Prospektív, Helsinki Policemen Study*) elemzése igazolta, hogy multivariáns analízissel a hyperinsulinaemia (az éhgyomri, de különösen az OGTT-t követő *postprandialis* inzulinszint) független prediktív tényezőként együtt járt az ISZB gyakoriság emelkedésével. Bár prospektív tanulmányok még nin-



csenek, melyek a hyperinsulinaemia csökkentésével párhuzamos ISZB kockázat csökkentést igazolnák, de a metabolikus rizikófaktorok kezelésében alkalmazott terápia részben az inzulinszenzitivitás javításán alapul.

A metabolikus rizikófaktorok halmozódásának megelőzésében, illetve kezelésében tehát az inzulinszenzitivitást is javító eljárások, általánosan a diéta és fizikai tréning, valamint a zsír- és a szénhidrát-felszívódást gátló szerek, a jól megválasztott antihypertensív és antilipidaemiás gyógyszerek, túlsúlyos cukorbetegben a metformin, esetleg egyéb inzulin szenzitivizerek (troglitazon) segítségével javíthatjuk a rizikóstatuszt és csökkenthetjük az ISZB kockázatot.

**IRODALOM:** 1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. 1998. Diabetes Care, 1998, 21, (Suppl. 1.), 95–522. – 2. Assmann, G., Schulte, H.: Ergebnisse und folgerungen aus der Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM)-Studie (Monographie). Pauscintia Verlag, Zürich, 1986. – 3. Audikovsky M., Lovas A., Augustin J., Pados Gy.: Elhízottak rizikóstatusa és táplálkozási szokásai Magyarországon. Táplálkozás–Anyagcsere–Diéta, 1997, 2, 3, 2–6. – 4. Betteridge, D. J., Morell, J. M.: Lipids and coronary disease. Chapman Hall Medical. London, 1998. – 5. Bíró Gy.: Az első Magyar Reprezentatív Táplálkozási Vizsgálat. 1985–1988. Budapest, 1992. – 6. Burt, V. L., Whelton, P., Rocella, E. J. és mtsai: Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988–1991. Hypertension, 1995, 25, 3, 306–314. – 7. Carlson, L., Böttiger, L. E.: Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. Stockholm Prospective Study. Lancet, 1972, 1, 863. – 8. Collins, R., Peto, R., MacMahon, S. és mtsai: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet, 1990, 335, 827–838. – 9. Ericsson, C. G., Hansten, A., Nillson, J. és mtsai: Angiographic assesment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. Lancet, 1966, 347, 849–853. – 10. Falk, E., Shah, P. K., Fuster, V.: Coronary plaque disruption. Circulation, 1995, 92, 657–671. – 11. Farsang Cs., Kiss I. és mtsai: A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. Hypertonia és Nephrológia, 1998, 2(2), 25–48. – 12. Fővényi J.: Tanácsok cukorbetegeknek. Springer Orvosi Kiadó Kft. Budapest, 1998. – 13. Grundy, S. M.: Nutrition and atherogenic dyslipidemia. Xth International Symposium on Atherosclerosis. Montreal. 9–14. okt. 1994 (Abstract). Atherosclerosis, 1994, 109/1, 2, 88. – 14. Haffner, S. M., Lento, S., Ronnema, T. és mtsai: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2. diabetes and in nondiabetic subject with and without prior myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1998, 339, 229–234. – 15. Halmos T.: Metabolikus X szindróma. Springer Kiadó Budapest 1995. – 16. Hokanson, J., Austin, M.: Plasma triglycerides and coronary risk. A metaanalysis. Circulation, 1993, 88, 1510. – 17. Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M. és mtsai: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation, 1983, 67, 968–977. – 18. Kannel, W. B., Castelli, W. P., Gordon, T.: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann. Int. Med., 1971, 1, 74. – 19. Kannel, W. B.: Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. JAMA, 1996, 275, 1571–1576. – 20. Keys, A. és mtsai: Lessons from serum cholesterol studies in Japan, Hawaii and Los Angeles. Ann. J. Epid., 1986, 124, 903. – 21. Kerényi Zs.: A diabetes mellitus epidemiológiája in: Halmos–Jermendy: Diabetes mellitus. Medicina, 1997, 51–69. – 22. Lapidus, L., Bengtsson, C., Larsson, B. és mtsai: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gottenburg, Sweden. Brit. Med. J., 1984, 289, 1257–1261. – 23. Law, M. R., Wald, N. J., Thompson, S. G.: By how much and quickly does reduction in serum cholesterol concentration low-

er risk of ischaemic heart disease. Brit. Med. J., 1994, 308, 367. – 24. Lithel, H. O.: Pathogenesis and prevalence of atherosclerosis in hypertensive patients. Am. J. Hypertens., 1994, 7, 2–6. – 25. Lithel, H. O., Anderson, P. E.: Antihypertensive treatment insulin resistant patients. Hypertens. Res., 1996, Suppl. I. 75–79. – 26. Makkos Gy., Szűcs J., Kerényi Zs. és mtsai: Az első hazai diabetes tömegszűrés az EVSZ 1980-as új diagnosztikai kritériumainak alkalmazásával. II. A vizsgálat eredményei. Népegészségügy., 1987, 68, 134–137. – 27. Miller, G. J., Miller, N. E.: The Thromso heart study. High density lipoprotein and coronary disease. A prospective case-control study. Lancet, 1997, 1, 965. – 28. Multiple Risk Faktor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor Intervention Trial; risk factor changes and mortality result. JAMA, 1982, 248, 1463. – 29. Ornisch, D., Brown, S. E., Scherwitz, L. W. és mtsai: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease, Lancet, 1990, 336, 129–133. – 30. Pados Gy., Audikovsky M., Gáspár K., Szolyák T.: Hypertoniás betegek társrizikófaktorai, táplálkozási szokásai és ismeretei. Előadás. Magyar Hypertonia Társaság VI. Kongresszusa. 1998. dec. 4. Budapest. – 31. Pados Gy.: A hypertonia nem gyógyszeres kezelése. Hypertonia és Nephrológia, 1997, 1, 17–23. – 32. Pyörälä, de Backer, G., Graham, I. és mtsai: On behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European society of Hypertension. Eur. Heart. J., 1994, 15, 1300–1331. – 33. Quintao: The serum lipoprotein response to dietary cholesterol. Lipid Review, 1991, 5/4 MSD. – 34. Reynolds, E., Baron, R. B.: A nők és idősök hypertoniája. Orvostovábbképző Szemle, 1997, IV. 6. 34–42. – 35. Romics L.: Klinikai és kóreltettani megfigyelések hyperlipoproteinaemiás betegeken. Kandidátusi értekezés, 1976. – 36. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet, 1994, 344, 1383–1389. – 37. Sheperd, J., Cobbe, S. M., Ford, J. és mtsai: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med., 1995, 333, 1301–1307. – 38. Singh, R., Rastagi, S. S., Vermi, R. és mtsai: Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. Br. Med. J., 1992, 304, 1015–1019. – 39. Sonkodi S., Varró V., Mohácsi G. és mtsai: Magasvérnyomás szűrés Csongrádon. Orv. Hetil., 1988, 129, 241–244. – 40. Stamler, J., Epstein, F. H.: Coronary heart disease: Risk factors as guides to preventive action. Prev. med., 1972, 27, 1. – 41. Superko, H. R.: The atherogenic lipoprotein profil. Science and Medicine, 1997, 4, 36–45. – 42. Szegedi J., Vahlovics F., Görögh S. és mtsai: A hypertonia betegség epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében. Forum Medicorum, 1998, 4, 5–7. – 43. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. Am. J. Cardiol., 1995, 75, 894–903. – 44. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: Hannson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet, 1998, 351, 1755–1762. – 45. Tornóczy J.: Nézzünk szembe a tényekkel. Epidemiológiai Kutatások. Forum Medicorum, 1997, 11, 3–4. – 46. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect on intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet, 1998, 352, 854–864. – 47. Vándorfi Gy., Lovas A., Augustin J.: A Magyarországi Diabetes szűrővizsgálati program eredményei. Orvostovábbképző Szemle, Különszám, 1998, 7, 13–16. – 48. Wannamethee, G., Shaper, A. G.: Weight change in middle aged British men: complications for health. Eur. J. Clin. Nutr., 1989, 44, 133–141. – 49. Willet, W. C., Monson, J. E., Stampfer, M. J. és mtsai: Weight, weight change, and coronary heart disease in women. JAMA, 1995, 273, 461–465. – 50. Zhengming, C., Peto, R., Collins, R. és mtsai: Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. Brit. Med. J., 1991, 303, 276–282.

(Pados Gyula dr., Budapest, Tétényi út 14–16. 1115)



# Egészséges középkorú férfiak plazma homocystein koncentrációja és ennek feltételezett kapcsolata a szív- és érrendszeri halálozással

Bogye Gábor dr., Alfthan Georg Ph. D.<sup>1</sup>, Aro Antti M. D.<sup>1</sup> és Tátrai Tihamér dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, Szubintenzív Belgyógyászati Osztály

(mb. oszt. vez. főorvos: Tátrai Tihamér dr.)

National Public Health Institute of Finland, Helsinki (igazgató: Huttunen K. Jussi)<sup>1</sup>

Az elmúlt évek kutatásai alapján vált ismertté, hogy az emelkedett plazma homocystein koncentráció az érbetegségek önálló rizikófaktor. A szerzők Magyarországon élő, egészséges, 40–49 éves kor közötti férfi (n = 71) és 11 másik országban élő azonos korú egészséges férfi (n = 260) plazma homocystein koncentrációját határozták meg és elemezték ennek kapcsolatát az adott területen jellemző szív- és érrendszeri halálozással. Magyarországon az átlag ( $\pm$  SD) plazma homocystein koncentráció  $10,6 \pm 4,3 \mu\text{mol/l}$  volt. A külföldi területen mért értékek átlaga ( $\pm$  SD)  $7,1 \pm 1,4 \mu\text{mol/l}$  (Schleiz, Németország, n = 20) és  $10,7 \pm 2,1 \mu\text{mol/l}$  (Kuopio, Finnország, n = 20) között volt. Szignifikáns összefüggést találtak ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,005$ ) a plazma homocystein koncentráció és a férfiak adott területen jellemző szív- és érrendszeri halálozása között. A férfiak plazma homocystein koncentrációja és cardiovascularis halálozása közötti statisztikai kapcsolat erőssége arra utal, hogy a plazma homocystein koncentráció fontos faktora lehet a különböző populációk szív- és érrendszeri mortalitása közötti különbségeknek. A plazma homocystein koncentráció átlaga a magyar (Budapest és Pest megye) és a finn (Kuopio) csoportban volt a legnagyobb, azonban a szív- és érrendszeri mortalitás hazánkban jóval nagyobb, mint Finnországban, ami a magyarországi populációban a többi cardiovascularis rizikófaktor kiemelkedő szerepére utalhat.

**Kulcsszavak:** plazma homocystein, hyperhomocysteinaemia, szív- és érrendszeri mortalitás, Magyarország, egészséges férfiak

A Magyarországon élők több, mint 50%-a szív- és érrendszeri megbetegedés következtében hal meg (22). Az elmúlt évek intenzív in vitro és in vivo vizsgálatai alapján vált ismertté, hogy az érbetegségek független és hatásában jelentős, egyik rizikófaktor lehet a hyperhomocysteinaemia (11, 45).

McCully két hyperhomocysteinaemiás betegének esetismertetése kapcsán – akik gyermekkorban előrehaladott érelmeszesedés szövődményeiben haltak meg – fogalmazta meg azt a feltételezést, hogy a plazma magas homocystein koncentrációja kóroki tényező lehet az érbetegségekben (25, 26). Az elmúlt évek kutatásai alapján már ismert, hogy a plazma magasabb homocystein tartalma különböző mechanizmusok révén érbetegségek kialakulására hajlamosít.

Hyperhomocysteinaemia esetén fokozódik a hidrogén-peroxid termelődése (36), ami a homocystein autooxidációjával

**Plasma homocysteine concentration of healthy middle-aged men and its hypothetical association with cardiovascular mortality.** It has recently become clear that hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for vascular diseases. The plasma homocysteine concentrations of 71 healthy men (aged 40–49) living in Hungary were compared with those of randomly selected healthy age-matched men (n = 260) living in 11 different countries. The association between the mean plasma homocysteine concentration and reported cardiovascular mortality was analyzed in the respective countries. In Hungary the mean ( $\pm$  SD) plasma homocysteine concentration was  $10,6 \pm 4,3 \mu\text{mol/l}$ . In the 11 other countries the mean ( $\pm$  SD) plasma homocysteine concentration ranged from  $7,1 \pm 1,4 \mu\text{mol/l}$  (Schleiz, Germany, n = 20) to  $10,7 \pm 2,1 \mu\text{mol/l}$  (Kuopio, Finland, n = 20). There was a significant correlation ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,005$ ) between the plasma homocysteine concentration and male cardiovascular mortality in these countries. The strength of the correlation between the male plasma homocysteine concentration and cardiovascular mortality suggests that homocysteine may be an important factor in the variation of cardiovascular mortality between populations. The mean plasma homocysteine concentrations were the highest in the Hungarian (Budapest and Pest county) and the Finnish (Kuopio) groups but cardiovascular mortality is higher in Hungary than in Finland, referring to the pivotal role of other cardiovascular risk factors for the Hungarian population.

**Key words:** plasma homocysteine, hyperhomocysteinemia, cardiovascular mortality, healthy men, Hungary

együtt (27, 32) kedvez a patológiás szabadgyökök képződésének, és végső soron az ér endothelsejtek károsodásához vezet. Az endothelsejtek által termelt nitrogén-monoxid és glutation-peroxidáz képes ezen folyamatokat limitálni (35), azonban nagy mennyiségű homocystein jelenlétében egyrészt a védekező mechanizmusok kimerülnek, másrészt csökken az endothelsejtek nitrogén-monoxid és glutation-peroxidáz termelése (21, 46, 43). A szabadgyökök okozta endothelsejt-károsodást thrombocytagyűgygáció és thrombusképződés követheti (14, 15). Fokozódik az érfal izom elemeinek proliferációja (39), ami az endothelsejt regenerációját gátolja (38). A homocystein fokozza az LDL oxidációját (17), növeli a Lp(a) aterogén és antifibrinolitikus hatását (38). Ezen folyamatok révén a hyperhomocysteinaemia kóroki tényező lehet a koszorúér-betegségek (3, 10, 29), a thromboemboliás agyi (7, 44) és perifériás érbetegségek (7, 13, 37), valamint a mélyvénás thrombosis (16) kialakulásában. A korábban ismert három fő szív- és érrendszeri rizikófaktor (dohányzás, hypercholesterinaemia és magasvérnyomás-betegség) mára kiegészült a hyperhomocysteinaemiával, mely – az esetek nagyobb részében – mérsékelhető folsav, B<sub>6</sub>- és B<sub>12</sub>-vitaminok (8, 33) vagy thiol csoportot tartalmazó gyógyszerek (acetil-cystein) (47) alkalmazásával.



Korábbi vizsgálatok arra a következtetésre jutottak, hogy a plazma homocystein tartalom meghatározó jelentőségű lehet a adott népesség szív- és érrendszeri mortalitásában (1). Ezek alapján feltételeztük, hogy a plazma homocystein tartalomnak Magyarországon is fontos szerepe lehet a férfi lakosság cardiovascularis halálózásában. Magyarországon, ahol a férfiak szív- és érrendszeri mortalitása Európában az egyik legnagyobb (5, 42), plazma homocystein vizsgálatokra kiterjedten eddig nem került sor. Elsőként közlünk plazma homocystein mérési eredményeket Magyarországon és elemezzük ennek kapcsolatát a férfi lakosság cardiovascularis mortalitásával. Vizsgálatunkat abból a célból végeztük, hogy bővítsük ismereteinket a hazánkban nagy szív- és érrendszeri halálozás kóroktanáról.

## Anyagok és módszerek

Vizsgálatunkba Budapesten, a Delej utcai vérellátó állomáson augusztus hónapban véradáson résztvevő egészségesnek tekinthető 40 és 49 éves kor közötti férfit ( $n = 71$ ) vontunk be és ehhez 11 másik ország 13 különböző területéről, a WHO/MONICA Project során vett, azonos korú egészséges férfi plazma mintái közül területenként még 20-at ( $n = 260$ ) véletlenszerűen kiválasztottunk. A 331 vizsgált személy a vérvételt megelőző 6 hétben nem szedett vitamin- és nyomelem pótlásra alkalmas készítményt, illetve gyógyszert. A vérvételek, a vérminták tárolása és szállítása mindenhol azonos módon történt. A 12 órás éhezést követően levett, heparinnal alvadagátolt teljes vért 30 percen belül lecentrifugáltuk. A plazmát  $-20^{\circ}\text{C}$  tároltuk, majd szárazjég között a homocystein meghatározás helyszínére, a National Public Health Institute of Finlandba szállítottuk. Vizsgálatunkat a helyi kutatás-etikai bizottságok engedélyével végeztük.

A plazma teljes homocystein tartalmának meghatározása magas nyomású folyadék kromatográfiás fluorimetriás módszerrel történt (4). Méréseink eltérése a referencia homocystein oldattól 4,6% volt. A 331 minta homocystein tartalmát egy helyen és időben mértük. A középkorú férfiak adott területen jellemző cardiovascularis mortalitási adatait az Egészségügyi Világszervezet (WHO) kiadványából vettük át (42).

A plazma homocystein tartalom közötti területi különbségeket variancia analízissel, a homocystein koncentráció és a cardiovascularis mortalitás közötti korrelációt Pearson-tesztel vizsgáltuk.

## Eredmények

Magyarországon a vizsgálatba bevont egészséges középkorú férfiak átlagos ( $\pm$ SD) plazma homocystein koncentrációja  $10,6 \pm 4,3$   $\mu\text{mol/l}$  volt. A 11 másik országból származó plazma minták átlagos homocystein koncentrációja  $7,1 \pm 1,4$   $\mu\text{mol/l}$  (Schleiz, Németország,  $n = 20$ ) és  $10,7 \pm 2,1$   $\mu\text{mol/l}$  (Kuopio, Finnország,  $n = 20$ ) között változott (1. táblázat). E két érték közötti különbség statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,001$ ). A két legnagyobb átlagos plazma homocystein szintet a magyar és a finn csoportban mértük. A 71 magyar résztvevő közül a plazma homocystein koncentráció 18 esetben (25%) 12  $\mu\text{mol/l}$  felett, 9 egyénben (13%) 15  $\mu\text{mol/l}$  felett, 6 *férfiban* (8,5%) az átlag + 2SD érték felett volt. A külföldi országok közül Finnországban volt a leggyakoribb a 12  $\mu\text{mol/l}$  feletti minták száma, 4/20 (20%). Itt 2/20 egyénben (10%) volt 15  $\mu\text{mol/l}$  feletti a plazma homocystein koncentráció. A megvizsgált 331 mintában 30  $\mu\text{mol/l}$ -nél nagyobb plazma homocystein koncentrációt nem mér-

tünk. A 11 külföldi országban a férfiak szív- és érrendszeri halálozása és a vizsgálatba bevontak plazma homocystein koncentrációja között matematikailag szignifikáns összefüggés van ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,005$ ) (1. ábra).

**1. táblázat:** A vizsgálatba bevont egészséges középkorú férfiak ( $n = 331$ ) plazma homocystein koncentrációja ( $\mu\text{mol/l}$ ) és a 30–69 éves kor közötti férfiak adott területén jellemző cardiovascularis mortalitás (haláloset/év/100 000 lakos) (42)

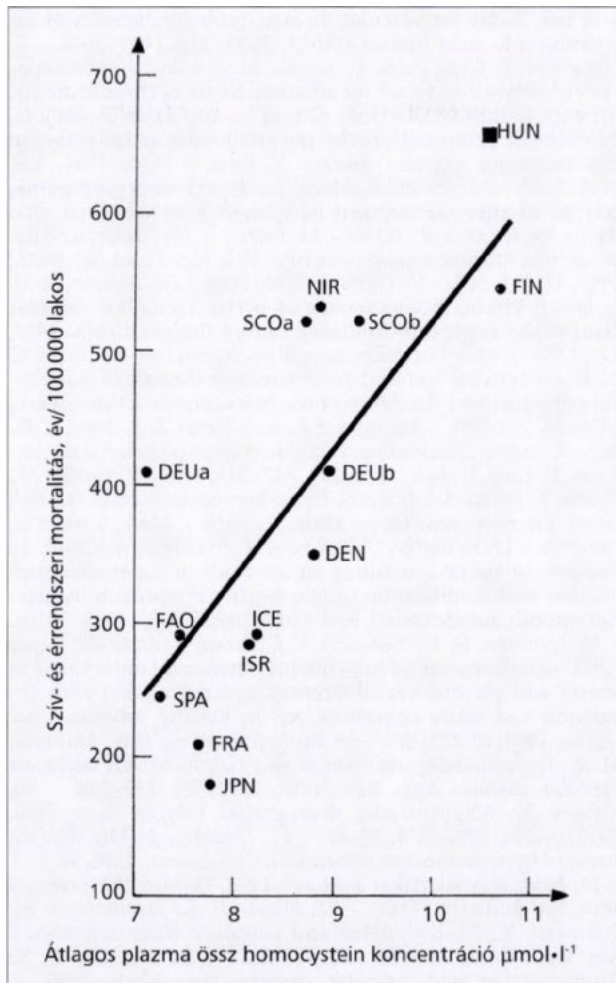
Ország, Terület	Rövidítés	Plazma homocystein koncentráció (átlag $\pm$ SD)	Mortalitás
Németország, Schleiz	DEUa	$7,13 \pm 1,42$	407
Spanyolország, Barcelona	SPA	$7,28 \pm 2,85$	245
Feröer-szigetek	FAO	$7,47 \pm 1,68$	298
Franciaország, Toulouse	FRA	$7,67 \pm 2,14$	212
Japán, Okinawa	JPN	$7,78 \pm 2,13$	179
Izrael, Tel Aviv	ISR	$8,18 \pm 1,40$	289
Izland, Reykjavik	ICE	$8,23 \pm 3,19$	292
Skócia, Aberdeen	SCOa	$8,73 \pm 2,57$	514
Dánia, Glostrup	DEN	$8,83 \pm 3,28$	343
Írország, Belfast	NIR	$8,88 \pm 2,60$	524
Németország, Cottbus	DEUb	$8,95 \pm 2,29$	407
Skócia, Glasgow	SCOb	$9,27 \pm 4,17$	514
Magyarország, Budapest, Pest megye	HUN	$10,55 \pm 4,31$	651
Finnország, Kuopio	FIN	$10,70 \pm 2,11$	528

## Megbeszélés

Irodalmi adatok alapján a plazma homocystein tartalmát 5 és 15  $\mu\text{mol/l}$  között tekintjük normálisnak (18, 41). Kang és munkatársai nyomán a hyperhomocysteinæmiát enyhe (15 vagy 30  $\mu\text{mol/l}$  között), és súlyos (100  $\mu\text{mol/l}$ ) csoportba soroljuk (19, 45). Tekintettel arra, hogy a 10  $\mu\text{mol/l}$  feletti értékeknél is emelkedik az érbetegségek incidenciája, például a 12  $\mu\text{mol/l}$ -t meghaladó érték már megduplázza az érbetegségek kockázatát, éppen ezért újabban ezt a határt tekintik a hyperhomocysteinæmia küszöbének (11, 13, 28).

A nem válogatott populációban az enyhe hyperhomocysteinæmia ( $> 15$   $\mu\text{mol/l}$ ) gyakorisága 5 és 7% között van (24, 40, 45), amelynél jelentősen nagyobb a magyarországi csoportban észlelt érték (13%). Ha a normál plazma homocystein koncentráció a szakirodalomban újabban elfogadott, szigorúbb határértékét ( $> 12$   $\mu\text{mol/l}$ ) vesszük figyelembe, akkor Magyarországon a vizsgálatban résztvevők negyedében tekinthető kórosnak a plaz-





1. ábra: Tizenegy külföldi országban (•) élő (n = 260) középkorú férfi plazma homocystein koncentrációjának és a férfiak adott területen jellemző cardiovascularis mortalitásának kapcsolata külön feltüntetve a magyarországi (■) adatokat (n = 71) (1, 42). A földrajzi területek neveinek rövidítését az 1. táblázat tartalmazza

ma homocystein koncentráció, ami egészséges populációban irodalmi ritkaság (11, 45). A plazma homocystein normál értékének irodalmi adatai mellett azt is megvizsgáltuk, hogy a magyarországi csoportban hány esetben fordul elő az átlag + 2SD értéknél nagyobb, vagyis statisztikailag kórosnak tekinthető plazma homocystein koncentráció. A hyperhomocysteinaemia bármely fenti határértékét is vesszük figyelembe azt találtuk, hogy a magyar résztvevők több, mint 8%-ában biztosan emelkedettnek tekinthető a plazma homocystein koncentráció.

A súlyos hyperhomocysteinaemia ritka betegség. A vizsgáltak körében egyetlen esetet sem találtunk. A súlyos hyperhomocysteinaemiával ellentétben jelenleg nincs egyetértés abban a kérdésben, hogy az általunk kiszűrt, hyperhomocysteinaemiásnak tekinthető, egyébként tünet- és panaszmentes felnőttek esetében van-e orvosi teendő, mi az első választandó terápia és melyek az alternatív kezelési lehetőségek. Sem a kivizsgálási al-

goritmus, sem a gondozás követelményei nincsenek kidolgozva. Az sem eldöntött, hogy milyen plazma homocystein határérték esetén kötelező megkezdeni az egészségesek, illetve a betegek kezelését. Választ majd a klinikai megfigyelések és intervenciós vizsgálatok eredményei alapján lehet adni.

Elemeztük a középkorú férfiak plazma homocystein tartalma és az adott területen jellemző cardiovascularis halálozása közötti statisztikai összefüggést. A vérvételek, a vérek tárolása és szállítása azonos módon történt, a homocystein meghatározásokat egyidőben és helyen végeztük, így ki tudtuk zárni annak lehetőségét, hogy technikai okok eredményezzék a vizsgált csoportok plazma homocystein tartalma közötti különbségeket. A magyarországi résztvevőket – a külföldi mintákétól eltérően nem random lista alapján választottuk ki, ezért a hazai mérési eredményeket ezektől statisztikailag külön elemeztük.

A vérminták vétele, tárolása, szállítása és a plazma homocystein tartalom meghatározása mindenhol azonos módon történt, ezért a magyar és a külföldi csoportok adatait – az összehasonlítás korlátait figyelembe véve – együttesen is értékeltük. A 11 külföldi ország adatainak statisztikai elemzése szoros pozitív korrelációt igazolt a férfiak plazma homocystein koncentrációja és az adott területen jellemző cardiovascularis mortalitása között (1. ábra). Az éhomi plazma homocystein koncentrációt a homocystein anyagcsere genetikai eltérései (11, 45), a dohányzás (30), a folsav, a B<sub>12</sub>- és a B<sub>6</sub>-vitamin-hiánya (11, 45), egyes betegségek (veseelégtelenség (9, 48), hypothyreosis (24), anaemia perniciosa (34), emlő-, ovarium- és pancreascarcinoma (23), acut lymphoblastos leukaemia (31) és gyógyszerhatás (methotrexat, phenytoin, theophyllin) (10, 45) növelheti. Vizsgálatunkban a résztvevők kiválasztása biztosította, hogy az egyes földrajzi területek közötti különbségeket csak a felsorolt első három kóros csoport okozhatta. A plazma homocystein koncentráció és a cardiovascularis halálozás közötti kapcsolat statisztikai erőssége (r = 0,71) arra utal, hogy a plazma homocystein tartalom fontos faktora lehet a különböző populációk szív- és érrendszeri mortalitása közötti különbségeknek. Jelenleg nem tudjuk, hogy a középkorú férfiak plazma homocystein tartalma közötti földrajzi különbségeket pontosan mi okozza. További vizsgálatokkal lehet tisztázni, hogy Magyarországon az egészséges felnőttek emelkedett plazma homocystein koncentrációjáért lehetséges kórosi tényezők (genetikai hajlam, dohányzás, vitaminhiány) milyen arányban felelősek.

Magyarországon a szív- és érrendszeri halálozás Európában nagynak számító értéke (5, 42) (1. táblázat) elsősorban a középkorú férfiak nagy cardiovascularis halálozására vezethető vissza (20), ezért választottuk ki vizsgálatunkhoz ezt a korosztályt. A 14 vizsgált terület közül a magyar férfiak cardiovascularis mortalitása (5) és átlagos plazma homocystein tartalma volt az egyik legmagasabb.

A magyarországi vizsgálatot abból a megfontolásból időzítettük augusztus hónapra, hogy a legnagyobb gyümölcs- és zöldségfogyasztás, azaz folsavbevitel mellett mérjük a résztvevők plazma homocystein tartalmát. Ezzel a módszerrel próbáltuk csökkenteni a vitaminhiányos táplálkozásból eredő hyperhomocysteinaemia valószínűségét. Ismerve a hazai gyümölcs- és zöldségfogyasztási szokásokat (6) feltételezzük, hogy a folsavbevitel szezonális ingadozása miatt az év más időszakában a plazma homocystein tartalom még kedvezőtlenebb, mint amit mi augusztus hónapban mértünk.

Vizsgálatunkban a magyar és a finn átlagos plazma homocystein koncentráció alig különbözik, azonban Magyarországon a férfiak szív- és érrendszeri halálozása lényegesen nagyobb, mint Finnországban (1. táblázat),



ami a magyarországi populációban az egyéb cardiovascularis rizikófaktorok kiemelkedő szerepére utalhat. Ez egyrészt a mindkét területen megtalálható hajlamosító tényezők gyakoribb hazai előfordulását vagy súlyosabb voltát jelezheti, másrészt olyan cardiovascularis rizikófaktorok magyarországi jelenlétére is utalhat, amelyek Finnországban a vizsgálat idején nem voltak. Ilyen speciális kóroknak tartjuk a hazánkban gyakori szelénhiányt (2).

A szelén az emberi szervezet számára esszenciális nyomelem, amely több, az emberi szervezet antioxidáns védelmi rendszerében kulcsszerepet játszó enzim nélkülözhetetlen alkotórésze. A „klasszikus” szelén-dependens glutation-peroxidáz enzim részt vesz a hidrogén-peroxid lebontásában, ezért szelénhiány esetén a hyperhomocysteinaemiában fokozottan termelődő hidrogén-peroxidok eliminálása sérül. A membránhoz kötött foszfolipid glutation-peroxidáz enzim a lipidperoxidáció láncreakcióját képes leállítani (12). A homocystein autoxidációja során fokozottan képződő szabadgyökök miatt felgyorsul a lipidperoxidáció folyamata, ami ellen szelénhiányban csökken a szervezet antioxidáns védelme. A hyperhomocysteinaemia önmagában is csökkenti az ér endothelsejt glutation-peroxidáz enzim termelését. Mindezek alapján a Magyarországon gyakran előforduló szelénhiánynak szerepe lehet abban, hogy a hasonló plazma homocystein koncentráció mellett a férfiak szív- és érrendszeri mortalitása nagyobb hazánkban, mint Finnországban (1. ábra), ahol a kiterjedt szelénhiányt – a nemzeti szelénpótlási program eredményeként – felszámolták.

Vizsgálatunkban a Magyarországon és 11 másik országban élő 331 egészséges középkorú férfi közül a magyarok plazma homocystein koncentrációjának átlaga volt az egyik legnagyobb, itt volt a leggyakoribb (27/71) a 12  $\mu\text{mol/l}$  és a 15  $\mu\text{mol/l}$  feletti plazma homocystein koncentráció és irodalmi adatokkal összehasonlítva is nagynak tekinthető az ezen határértékek feletti plazma homocystein értékek gyakorisága (6/71) Magyarországon. Mindezek alapján jóval kiterjedtebb további homocystein-szint vizsgálatok ajánlhatók hazánkban, hogy a szív- és érrendszeri halálozás okait jobban megismerhessük.

**Köszönetnyilvánítás:** Ezúton is megköszönjük a vizsgálatban résztvevők önzetlen együttműködését, a Delej utcai Vérellátó Állomás dolgozóinak pontos munkáját, a Magyar Ösztöndíj Bizottság, az EGIS Gyógyszergyár, a Hoechst Marion Roussel Kft., az OTKA (F-22296) és az ÉTT (224/96) támogatását.

**IRODALOM:** 1. Alfthan, G., Aro, A., Gey, K. F.: Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Lancet*, 1997, 349, 397. – 2. Alfthan, G., Bogy, G., Aro, A. és mtsai: The human selenium status in Hungary. *J. Trace Elem Electrolytes Health Dis.*, 1992, 4, 233–238. – 3. Alfthan, G., Pekkanen, J., Jauhiainen, M. és mtsai: Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis*, 1994, 106, 9–19. – 4. Araki, A. és Sako, Y.: Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatography*, 1987, 422, 43–52. – 5. Atlas of mortality in Europe. WHO Regional Publications, European Series, No 75. 110–115. old. – 6. Bfró Gy.: Az első magyarországi reprezentatív táplálkozási vizsgálat (1985–1988) eredményei. OÉTI Budapest. 1992, 206–223. old. – 7. Boers, G. H. J., Smals, A. G. H., Trijbels, F. J. M. és mtsai: Heterozygoty for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 709–715. – 8. Boushey, C. J., Beresford, S. A., Omenn, G. S. és mtsai: A quantitative assessment of plasma homocysteine

as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995, 274, 1049–1057. – 9. Chauveau, P., Chadafaux, B., Coude, M. és mtsai: Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int.*, 1993, 41, S72–S77. – 10. Clarke, R., Daly, L., Robinson, K. és mtsai: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1149–1155. – 11. Czeizel E., Matos L.: Hyperhomocysteinaemia szerepe az egyes érrendszeri betegségek kórereditében. *Orv. Hetil.*, 1989, 139, 2191–2196. – 12. Foster, L. H., Sumar, S.: Selenium in health and disease: a review. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, 1997, 37, 211–228. – 13. Graham, I. M., Daly, L. E., Refsum, H. M. és mtsai: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA*, 1997, 277, 1775–1781. – 14. Harker, L. A., Ross, R., Slichter, S. J., Scott, C. R.: Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.*, 1976, 58, 731–741. – 15. Harker, L. A., Slichter, S. J., Scott, C. R., Ross, R.: Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 537–543. – 16. Heijer, den M., Koster, T., Blom, H. J. és mtsai: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 759–762. – 17. Heinecke, J. W., Rosen, H., Suzuki, L. A., Chait, A.: The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 1987, 262, 10098–10103. – 18. Jacobsen, D. W., Gatautis, V. J., Green, R. és mtsai: Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin. Chem.*, 1994, 40, 873–881. – 19. Kang, S. S., Wong, P. W., Malinow, M. R.: Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann. Rev. Nutr.*, 1992, 12, 279–298. – 20. Klinger A.: Magyarország demográfiai helyzete Európában. *Demográfia*, 1991, 3–4, 32–67. – 21. Loscalzo, J.: The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 5–7. – 22. Magyar statisztikai évkönyv 1995. Hosszú időszoron 1.5 ábra. Ed. Budapest, 1996. – 23. Mayer, E. L., Jacobsen, D. W., Robinson, K.: Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 27, 517–527. – 24. McCully, K. S.: Homocysteine and vascular disease. *Nat. Med.*, 1996, 2, 386–389. – 25. McCully, K. S.: Vascular pathology of homocysteinaemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.*, 1969, 56, 111–128. – 26. McCully, K. S., Wilson, R. B.: Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*, 1975, 22, 215–227. – 27. Misra, H. P.: Generation of superoxide free radical during the autooxidation of thiols. *J. Biol. Chem.*, 1974, 249, 2151–2155. – 28. Molloy, A. M., Daly, S., Mills, J. L. és mtsai: Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet*, 1997, 349, 1591–1593. – 29. Nygård, O., Nordrehaug, J. E., Refsum, H. és mtsai: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 230–236. – 30. Nygård, O., Vollset, S. E., Refsum, H. és mtsai: Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: the Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, 1995, 274, 1526–1533. – 31. Refsum, H., Wesenberg, F., Ueland, P. M.: Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res.*, 1991, 51, 828–835. – 32. Rowley, D. A., Halliwell, B.: Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of thiol compounds. *FEBS Lett.*, 1982, 138, 33–36. – 33. Saltzman, E., Mason, J. B., Jacques, P. F. és mtsai: B vitamin supplementation lowers homocysteine levels in heart disease. *Clin. Res.*, 1994, 42, 172. – 34. Savage, D. G., Lindenbaum, J., Stabler, S. P. és mtsai: Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am. J. Med.*, 1994, 96, 239–246. – 35. Stamler, J. S., Osborne, J. A., Jaraki, O. és mtsai: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 308–318. – 36. Strakebaum, G., Harlan, J. M.: Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77, 1370–1376. – 37. Taylor, L. M. Jr., DeFrang, R. D., Harris, E. J. Jr.



és *mtsai*: The association of elevated plasma homocyst(e)ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J. Vasc. Surg.*, 1991, 13, 128–136. – 38. *Tsai, J. C., Perella, M. A., Yoshizumi, M. és mtsai*: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 6369–6373. – 39. *Tsai, J. C., Wang, H., Perella, M. A. és mtsai*: Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97, 146–153. – 40. *Ueland, P. M., Refsum, H.*: Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J. Lab. Clin. Med.*, 1989, 114, 473–501. – 41. *Ueland, P. M., Refsum, H., Stabler, S. P. és mtsai*: Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin. Chem.*, 1993, 39, 1764–1779. – 42. *Uemura, K., Pisa, Z.*: Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stat. Q.*, 1988, 41, 155–178. – 43. *Upchurch, G. R. Jr., Welch, G. N., Fabian, J. A. és mtsai*: Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide

by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 17012–17017. – 44. *Verhoef, P., Hennekens, C. H., Malinow, M. R. és mtsai*: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke*, 1994, 25, 1924–1930. – 45. *Welch, G. N., Loscalzo, J.*: Homocysteine and atherothrombosis. *Lancet*, 1998, 338, 1042–1050. – 46. *Welch, G. N., Upchurch, G. R. Jr., Loscalzo, J.*: Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1997, 811, 48–58. – 47. *Wiklund, O., Fager, G., Andersson, A. és mtsai*: N-Acetylcysteine treatment lowers plasma homocysteine but not serum lipoprotein(a) levels. *Atherosclerosis*, 1996, 119, 99–106. – 48. *Wilcken, D. E., Gupta, V. J.*: Sulphur containing amino acids in chronic renal failure with particular reference to homocysteine and cysteine-homocysteine mixed disulphide. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1979, 9, 301–307.

(Bogy Gábor dr., Budapest, Frankel Leó u. 7. 1027)

### Lombay Béla–Szabó László–Csízy István: Képkalkotó eljárások a gyermekkori húgyúti betegségek diagnosztikájában

A szerzők húsz év tapasztalatait gyűjtötték össze ebben a kötetben. A kórképek rövid összefoglalásán és az esetismertetésekén kívül diagnosztikus és terápiás protokollokkal igyekeznek segíteni a mindennapi gyakorlati munkát. 160 esetük bemutatásával elemzik a hagyományos és a legújabb képkalkotó módszereket, azok alkalmazását a különböző gyermekkori húgyúti betegségekben. Együttal rövid terápiás vezérfonalat is felvázolnak a radiológusoknak, urológusoknak, nefrológusoknak és gyermekgyógyászoknak készült könyvben.

Ár: 3500,- Ft

### Marik, P. E.: Intenzív terápiás zsebkönyv

Jelen kötet tömörségével, pontokba foglalt szerkezetével, algoritmusaival kiválóan alkalmas arra, hogy gyors információkkal szolgáljon az orvosnak, elsősorban a betegágy mellett, a mindennapos klinikai munka közben. Fontosabb fejezetei: Légzőrendszer, Cardiovascularis rendszer, Metabolikus és endokrin problémák az intenzív osztályon, Gastrointestinalis rendszer, Neurológia, Fertőző betegségek, Egyéb intenzív terápiával kapcsolatos kérdések. A művet *Diószeghy Csaba dr.* fordította.

Ár: 2950,- Ft

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9. szám alatt, valamint a Springer-hálózat további árusítói helyein (Budapesten a Kapás utca 22-ben és a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhid utca 17-ben).

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(Nytva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer

### Megrendelőlap (OH 99/28.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi könyveket:

*Lombay–Szabó–Csízy: Képkalkotó eljárások a gyermekkori húgyúti betegségek diagnosztikájában* . . . . . példányban, 3500,-Ft/db áron,

*Marik: Intenzív terápiás zsebkönyv* . . . . . példányban, 2950,-Ft/db áron

A megrendelő neve: .....

Szállítási cím: .....

A számla címetzte: .....

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a postaköltséget rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárlásakor 20% kedvezményben részesülök.

..... aláírás



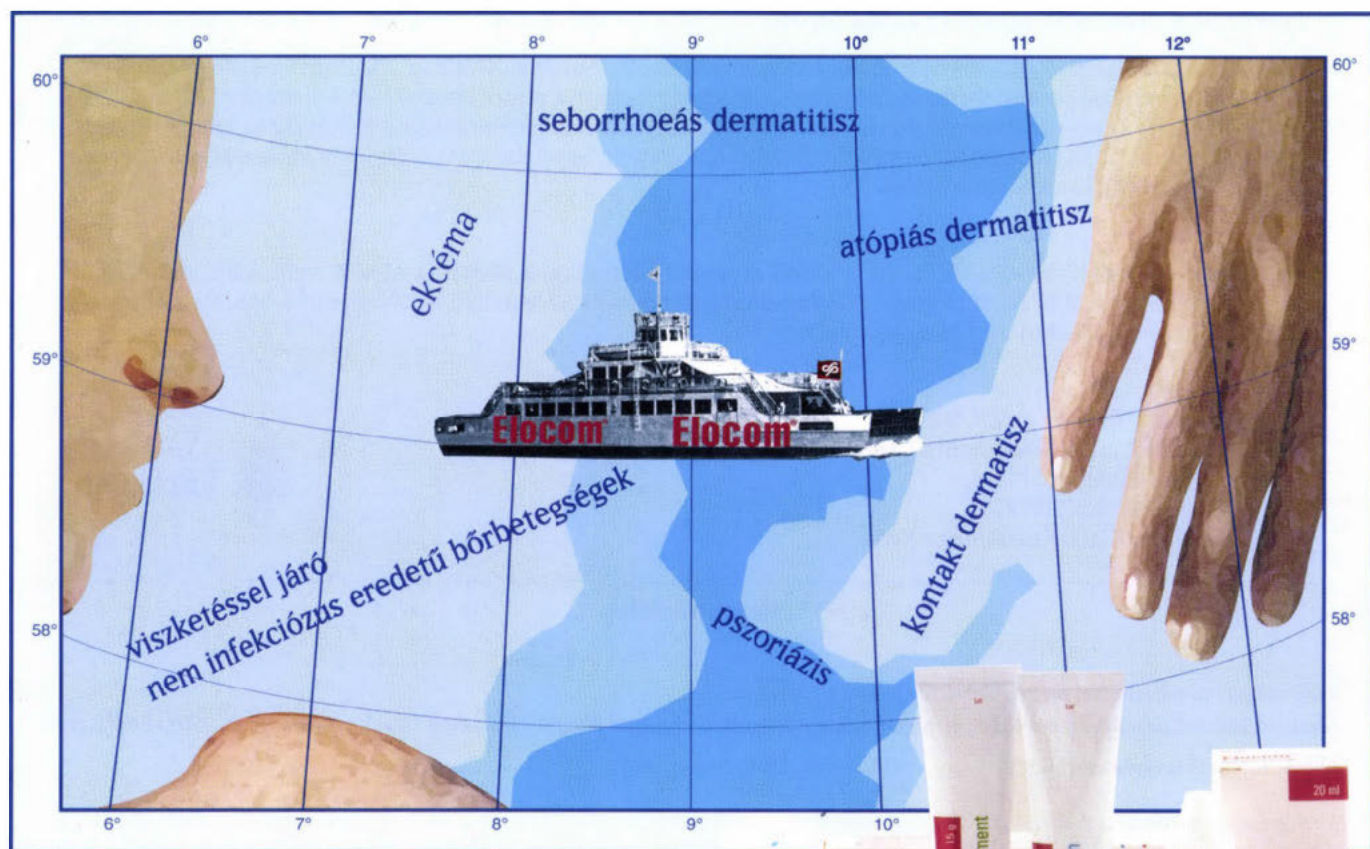
Az Elocom a tigris erejét és a kiscica gyengédségét egyesítve hat a bőrre

# Elocom<sup>®</sup>

fluormentes szteroid

krém · kenőcs · oldat

## Az Elocomp biztonságosan átsegít a „bőrbetegségek tengerén”



Bővebb információért kérjük olvassa el az OGYI hivatalos előírát

OGYI eng. sz.: OGYI eng. sz.: 8786/41/95



Schering-Plough Central East AG

Információs Iroda · 1134 Budapest Váci út 35. · Telefon: 236-3070





# Interferon kezelés hatása a hepatitis C vírus indukálta krónikus májbetegség szénhidrát-metabolizmusára

Pusztay Margit dr. és Nemesánszky Elemér dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály (osztályvezető: Nemesánszky Elemér dr.)

A szerzők 1993 és 1997 között hepatitis C vírus indukálta krónikus aktív hepatitis miatt interferonnal kezelt betegekben az alpha-interferon szénhidrát-metabolizmust reverzibilisen befolyásoló hatását figyelték meg. A 32 interferonnal kezelt beteg közül a terápia megkezdése előtt 3 betegnél volt ismert a diabetes mellitus, egy betegnél pedig a csökkent glükóztolerancia. 28 betegnél az interferon kezelést megelőzően diabetes mellitusra utaló eltérést nem lehetett bizonyítani. Mindegyik beteg heti  $3 \times 3$  ME interferon kezelésben részesült. A hathónapos interferon kezelés közben a 3 orális antidiabeticummal kezelt beteg közül 1 beteg diabetese nem romlott, 2 beteg szénhidrát-anyagcseréjének romlása insulin adását tette szükségessé. A csökkent glükóztoleranciájú betegnél fokozatosan manifeszt diabetes alakult ki. A 28, korábban normális szénhidrát-metabolizmusú beteg közül 9 esetben csökkent glükóztolerancia alakult ki, 19 esetben szénhidrát-háztartásban változás nem következett be. Az interferon kezelés által indukált hatások reverzibilisnek bizonyultak.

**Kulcsszavak:** hepatitis C, krónikus hepatitis, interferon, szénhidrát-anyagcsere, diabetes mellitus

**Effect of interferon treatment on the carbohydrate metabolism in patients with chronic hepatitis C.** Reversible impact of alpha-interferon on carbohydrate (CH) metabolism was observed in patients with hepatitis C treated with interferon between 1993 and 1997. Of the 32 patients 3 individuals had known to have diabetes mellitus before the treatment and 1 had impaired glucose tolerance (IGT). 28 patients proved to have normal CH metabolism before the interferon treatment. To each patients was interferon alpha was administered in a dose 3 MU TIW. During the 6 months interferon therapy of the 3 patients treated with oral antidiabetic drug one's diabetes mellitus did not deteriorated, but 2 patients required insulin therapy. In the patient with known IGT a manifested diabetes mellitus has gradually developed. Out of the 28 patients with normal CH metabolism in 9 cases developed IGT, 19 patient's CH metabolism did not change significantly. All of the changes induced by interferon proved to be reversible.

**Key words:** hepatitis C, chronic hepatitis, interferon, diabetes mellitus, carbohydrate metabolism

A hepatitis C vírus által előidézett krónikus májbetegségek ez idáig egyetlen oki terápiája a tartós interferon kezelés. A rohamosan akkumulálódó adatok, illetve tapasztalatok az utóbbi időben a tartós interferon kezelés számos mellékhatását tették ismertté: láz, súlyvesztés, fáradékonyság, arthralgia, myalgia, a koncentráció romlása, depressio, thrombopenia, leucopenia, hyper-, ill. hypothyreosis, vasculitis, retinopathia (5, 7, 8, 16). A szénhidrát-metabolizmus változásáról, illetve a diabetes mellitus romlásáról csak néhány esetet ismertető publikáció számol be (3, 9, 13, 20, 21).

Saját vizsgálatunk arra irányult, hogy szakambulanciánkon tartósan interferon kezelésben részesülő betegeinkben regisztráljuk a CH-metabolizmus változásait.

Az alábbi kérdésekre kívántunk választ kapni:

- Az interferon csak a már manifeszt diabeteset rontja, vagy egészséges egyénen is diabetogén hatású?
- Van-e összefüggés az interferon kezelés időtartama és a diabetes incidencia között?
- Az interferon szénhidrát-anyagcserére történő hatása reverzibilis-e?

**Rövidítések:** CH = szénhidrát; IF = interferon; IGT = csökkent glükóztolerancia; IL = interleukin; CH = krónikus hepatitis; HCV = hepatitis C vírus

## Vizsgálati módszer

Megfigyeléseinket 32 olyan betegen végeztük, akiknek hepatitis C vírus által indukált krónikus hepatitisét indokolt volt tartósan hetente  $3 \times 3$  ME interferonnal kezelni.

A kezelés előtt egy hónappal és a fél éves kezelés során havonta, majd ezt követően három hónapig mértük az éhgyomri és a 75 g glükóz terhelés után 2 órával vett vénás vérmintából meghatározott vércukor értékeket. Az ismert diabeteses betegekben csak éhgyomri vércukorszint ellenőrzés történt.

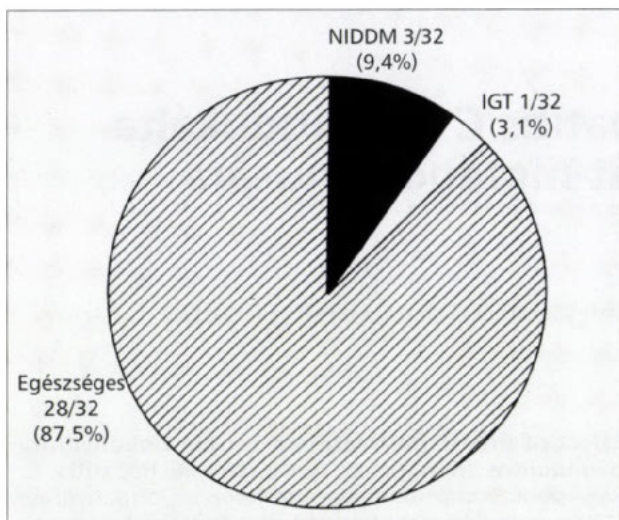
A WHO ajánlásának megfelelően normálisnak tekintettük az 5,6 mmol/l alatti éhgyomri és a 8,0 mmol/l-t meg nem haladó postprandialis vércukor-szinteket. Csökkent glükóztoleranciának tartottuk az 5,6 és 6,7 mmol/l közti éhgyomri, valamint a 6,7 és 10 mmol/l közti postprandialis értéket. Manifeszt diabetes mellitusnak a 6,7 mmol/l feletti éhgyomri és a 10 mmol/l feletti postprandialis értéket tekintettük.

A 32 interferonnal kezelt beteg (17 férfi, 15 nő) (életkor átlag: 56 év) közül a kezelés megkezdése előtt 3 betegnél (2 férfi, 1 nő) volt ismert a manifeszt non-insulin dependens diabetes mellitus, (NIDDM) egy férfi beteg esetében a csökkent glükóztolerancia (IGT). 28 betegben (15 férfi, 13 nő) szénhidrát-háztartásbeli eltérés nem volt az interferon kezelés előtt (1. ábra).

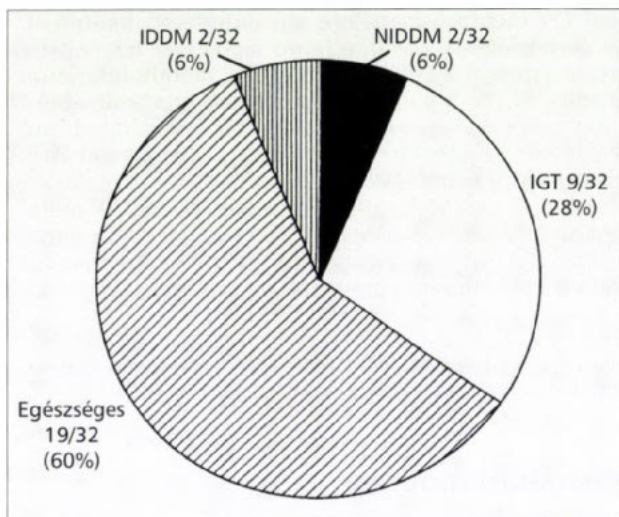
## Eredmények

A 6 hónapos interferon kezelés hatására 3 orális antidiabeticummal kezelt beteg közül 1 férfi beteg diabetese nem romlott, 2 betegben (1 férfi, 1 nő) a diabetes romlása

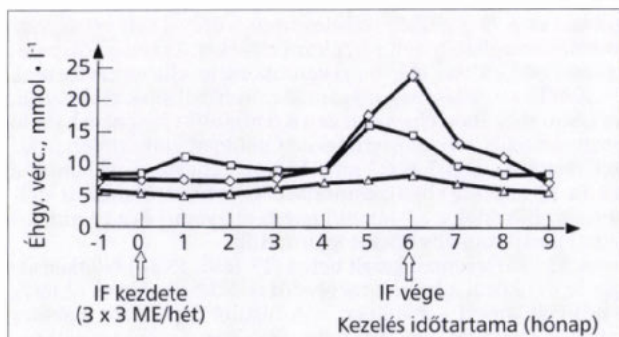




1. ábra: A szénhidrátanyagcsere-zavarok gyakorisága interferon kezelés előtt



2. ábra: A szénhidrátanyagcsere-zavarok gyakorisága interferon kezelés után



3. ábra: A diabeteses betegek éhgyomri vércukor értékeinek változása az interferon kezelés során

miatt insulin adása vált szükségessé. Az IGT-s férfi betegnél diétával egyensúlyban tartható manifest diabetes mellitus alakult ki.

A 28 (korábban normális szénhidrát-háztartással bíró) beteg közül 9 esetben (6 férfi, 3 nő) csökkent glükóztolerancia alakult ki, 19 esetben (9 férfi, 10 nő) a szénhidrát-háztartásban zavart nem észleltünk. Erre vonatkozó adatainkat a 2. ábrán foglaltuk össze.

A kezelés előtt már ismert diabeteses betegekben a szénhidrát-metabolizmus romlása az interferon kezelés 5., illetve 6. hónapjában volt a legjelentősebb. A kezelés befejezése után a 2., illetve 3. hónapban mért vércukorszintek megfeleltek a kiindulási értékeknek (3. ábra).

A szénhidrát-anyagcsere tekintetében a korábban ép CH-metabolizmusú egyénekben a csökkent glükóztolerancia már a kezelés 2–3. havában detektálható volt, a kezelés befejezése után 2–3 hónapon belül ismét normális vércukor értékek alakultak ki, tehát az általunk regisztrált interferon indukálta változások reverzibilisnek bizonyultak.

## Megbeszélés

Ismert adat, hogy a cytokineknek meghatározó szerepe van a pancreas béta-sejtjeinek destrukciójában és az I. típusú diabetes mellitus kialakulásának folyamatában (2, 10, 12, 14). Állatkísérletek igazolták, hogy az alpha-interferonszint növelésével mesterséges diabetes mellitus hozható létre a kísérleti patkányokban (18).

Az interferon indukálta kísérleti diabetes a pancreasban zajló insulinitis, illetve a következményes hypoinsulinemia következménye, mely IFN elleni neutralizáló antitestekkel kivédhető (17, 19). A cytokinek béta-sejteket károsító hatása a pancreassejtekben képződő nitrogén-oxidon (NO) mint mediátoron keresztül jön létre. NO képződésével egyidőben csökken a pancreassejtek insulin tartalma és a glükóz indukálta insulin felszabadulás is. A NO termelődését gátló aminoquanidin a cytokinek fenti hatását kivédi (4).

Interferon kezelést követően az insulinrezisztencia fokozódását is megfigyelték (15). *Gatzen és munkatársai* HCV CAH miatt adott tartós interferon kezelést követően egy betegen I. típusú diabetes mellitus kialakulását figyelték meg, szigetsejt elleni antitesteket, anti GAD65 (glutaminsav dekarboxiláz) és IA2 (tirozin foszfatáz) elleni antitesteket mutattak ki (6).

A cytokinek, különösen az interferon-alpha nagy valószínűséggel kulcsszerepet játszik az I. típusú diabetes kialakulásában. Ezt a tényt támasztja alá az a megfigyelés is, hogy az I. típusú diabeteses betegekben a szérumban interferon szintje magasabb az egészséges kontrollok szintjéhez képest. Minél súlyosabb a diabetes, annál kifejezettebb az eltérés. A frissen kialakult I. típusú diabetesben először az alpha-IFN szintjének fokozódása detektálható (1) és az alpha-interferon szintje szignifikánsan magasabb a többi cytokinhez mérten (11).

Tapasztalataink alapján az interferon jelentős százalékkal rontotta átmenetileg a szénhidrát-háztartást. Nemcsak a manifest diabeteset befolyásolta kedvezőtlenül, hanem a korábban normális szénhidrát-háztartással bíró betegeken is csökkent glükóztoleranciát okozott. A szénhidrát-anyagcsere romlása az interferon kezelés 5., illetve 6. hónapjában volt a legjelentősebb mind



diabeteses, mind a korábban egészséges csoportban. A kezelés befejezése után a 2., illetve 3. hónapban már normális vércukor értékeket mértünk.

Adataink arra utalnak, hogy az interferon diabetogen hatása reverzibilis, azonban ennek bizonyítására hosszabb megfigyelési periódusra és nagyobb esetszámtól vizsgáló multicentrikus, prospektív tanulmányra lenne szükség.

Eredményeink alapján a tartósan interferonnal kezelt betegek kontrollálása (gondozása) során a szerteágazó mellékhatásokat (szövődményeket) is monitorozni kell. A betegek esetleges már larváltan meglévő kóros szénhidrát-metabolizmusát az interferon adása előtt tanulmányozni kell.

A krónikus májbetegség diabetes mellitusának felismerése különös jelentőségű, mert az irodalmi adatok és saját vizsgálataink egyaránt arra utalnak, hogy pozitív korreláció van a diabetes és hepatitis C incidenciája között. A rendszeres kontrollvizsgálatok során észlelt kedvezőtlen változás esetén a mielőbbi adekvát antidiabetikus kezelés megkezdése szükséges. Az interferon kezelés befejezését követően – az említett hatások reverzibilis volta miatt – a korábbi terápiás javaslaton általában módosítani szükséges.

**IRODALOM:** 1. Bonnevie-Nielsen, V., Buschard, K., Dyrberg, T.: Differential responsiveness to interferon-alpha in beta-cells and non-beta cells. *Diabetes*, 1996, 45, 818–821. – 2. Brouhard, B. H.: Cytokines and the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Cleve. Clin. J. Med.*, 1992, 59, 629–633. – 3. Campbell, S., McLaren, E. H., Danesh, B. J.: Rapidly reversible increase in insulin requirement with interferon. *BMJ*, 1996, 3, 313–314. – 4. Cetkovic, Cvrlje, M., Eizirik, D. L.: TNF-alpha and IFN-gamma potentiate the deleterious effects of IL-1 beta on mouse pancreatic islets mainly via generation of nitric oxide. *Cytokine*, 1994, 6, 399–406. – 5. Feingold, K. R., Grunfeld, C.: Role of cytokines in inducing hyperlipidaemia. *Diabetes*, 1992, 41, (Suppl. 2.), 97–101. – 6. Gatzert, C. M., Manfras, B. J., Wiest, U.: Insulin-dependent diabetes mellitus due to interferon alpha-2A therapy for chronic viral hepatitis C. *Digestiv Disease*

*Week*, New Orleans, May 17–20, 1998. Abstracts: 117. – 7. Gervain, J., Gógl, A.: Side effects of interferon-alpha treatment in patients with chronic hepatitis. X. International congress of Liver Diseases, Basel 1995. Oct. 19–21. Abstracts. 106. – 8. Giuntoli, P., Mariani, S., Avoli, D., Giammarco, V.: Insulin dependent diabetes mellitus induced by interferon-alpha. *Minerva Endocrinol.*, 1995, 20, 243–245. – 9. Gross, U., Seifert, E.: Transient insulin dependent diabetes mellitus with alpha-interferon therapy in chronic active hepatitis. *Z-Gastroenterol*, 1993, 31, 609–611. – 10. Herold, K. C., Vezis, V., Sun, Q. és mtsai: Regulation of cytokine production during development autoimmune diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin. *J. Immunol.*, 1996, 156, 3521–3527. – 11. Huang, X., Yang, J., Goddard, A. és mtsai: Interferon expression in the pancreas of patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 1995, 44, 658–664. – 12. Hultgren, B., Huang, X., Dybdal, N. és mtsai: Genetic absence of gamma-interferon delays but does not prevent diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 1996, 45, 812–817. – 13. Imagawa, A., Itoh, N., Hanfusa, T. és mtsai: Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon-alpha therapy for chronic active type C hepatitis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 922–926. – 14. Janjic, D., Asfari, M.: Effects of cytokines on rat insulinoma INS-1 cells. *J. Endocrinol.*, 1992, 132, 67–76. – 15. Krug, J., Fritzsche, J., Aust, G.: Induction of insulin antibodies and insulin allergy under alpha-interferon treatment of renal cell carcinoma in a patient with insulin-treated diabetes mellitus – a case report. *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 1995, 106, 169–172. – 16. Pár A.: Krónikus C hepatitis: virológiai, immunológiai sajátosságok és a terápia kérdései. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 1465. – 17. Sobel, D. O., Ewel, C. H., Zeligs, B. és mtsai: Poly I: C induction of alpha-interferon in the diabetes prone BB and normal Wistar rats. *Diabetes*, 1994, 43, 518–522. – 18. Stewart, T. A., Hultgren, B., Huang, X. és mtsai: Induction of type I diabetes by interferon-alpha in transgenic mice. *Science*, 1993, 25, 1942–1946. – 19. Vial, T., Descotes, J.: Immune-mediated side-effects of cytokines in humans. *Toxicology*, 1995, 105, 31–57. – 20. Waguri, M., Hanafusa, T., Itoh, N. és mtsai: Occurrence of IDDM during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1994, 23, 33–36. – 21. Whitehead, R. P., Hauschild, A., Christophers, E. és mtsai: Diabetes mellitus in cancer patients treated with combination interleukin 2 and alpha-interferon. *Cancer-Biother.*, 1995, 10, 45–51.

(Nemesánszky Elemér dr., Budapest, Frankel Leó u. 17–19. 1027)

## Kedvezmények a Springer Orvosi Kiadónál

Közvetlenül a kiadónál történő vásárlás, illetve megrendelés esetén az alábbi kötetek kedvezménnyel vásárolhatók meg:

Bencsik–Klivényi–Vécsei: **Liquordiagnosztika** 1490 Ft helyett 890 Ft

Hervei Sarolta: **Neonatalis icterus** 1290 Ft helyett 890 Ft

Koó Éva: **Arthritis psoriatica** 1490 Ft helyett 890 Ft

Köves István: **Stomák és sipolyok képzése és ellátása** 4900 Ft helyett 2990 Ft

Rajna Péter: **Epilepszia** 1490 Ft helyett 890 Ft

Ribári–Fabinyi: **Fül-orr-gégészeti** 1590 Ft helyett 990 Ft

Strausz János: **Bronchológia** 1690 Ft helyett 990 Ft

Varga Péter Pál: **Lumbalis spinalis tenosis** 2500 Ft helyett 1500 Ft

## Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(Nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer



## Springer Orvosi Kiadó könyvajánlata

### Új sorozat!

#### Háziorvos továbbképzés

Síró-Bódor (szerk.): Gyakorlati geriatria 1980 Ft  
Szalka-Mészner (szerk.): Infektológia 1980 Ft

#### Egyedi orvosi szakkönyvek

Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv I. 2200 Ft  
Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv II. 2500 Ft  
Bencsik-Klivényi-Vécsei: Liquordiagnosztika 1490 Ft helyett  
**akciós ár 890 Ft\***

Bitter: Szorongásos kórkepek 1590 Ft  
Boda-Rák-Udvardy: Klinikai haemostaseologia 1980 Ft  
Buegel: Homeopátiás orvoslás 1290 Ft  
Cziffer: Operatív töréskészítés 9900 Ft  
Csabai-Molnár: Egészség, betegség, gyógyítás 1980 Ft  
Cserhalmi: Szívelégtelenség 1390 Ft  
Divinyi: Fogászati implantológia 2500 Ft  
Fekete: Erekción zavarok 1690 Ft  
Gaál: Sebészeti zsebkönyv 2200 Ft  
Gábor: Klinikopatológiai konzílium 490 Ft  
Gáspár: Laserek az orvosi gyakorlatban (2. kiad.) 1980 Ft  
Gáspár: Lasersebészet 2590 Ft  
Greenstein: Rövid endokrinológia 1890 Ft  
Hervei: Neonatalis icterus 1290 Ft helyett **akciós ár 890 Ft\***  
Hoffbrand: A klinikai haematologia alapjai 4900 Ft  
Howorka-Fövényi: Funkcionális inzulininterápia 1490 Ft  
Ihász: A nyombélfekély 980 Ft  
Kahán-Bordás: Emlőrák – ma 1390 Ft  
Katona: Rövid pszichiatria 1890 Ft  
Károlyi: Az implantálható kardioverter-defibrillátor 1490 Ft  
Kásler: Onkoterápiás protokoll 1900 Ft  
Kempner: Neuropathiák 1200 Ft  
Kékes: EKG-enciklopédia 3900 Ft  
Kékes-Kincses-Várhelyi: Egészségügyi informatika 980 Ft  
Koelz: Gyomor- és nyombélfekély 250 Ft  
Koó: Arthritis psoriatica 1490 Ft helyett **akciós ár 890 Ft\***  
Köves: Stomák és sipolyok képzése 4900 Ft helyett  
**akciós ár 2990 Ft\***  
Köves: Az obstruktív alvási apnoe szindróma 1590 Ft  
Kühnel: Szövevény 3900 Ft  
Levene-White: Bőrgyógyászati atlasz 4900 Ft  
Lombay-Szabó-Csizy: Képkötő eljárások a gyermekkori  
húgyúti fertőzések diagnosztikájában 3500 Ft  
Marik: Intenzív terápiás zsebkönyv 2950 Ft  
Nagy (szerk.): Stroke kézikönyv (2., átdolgozott és bővített  
kiadás)  
Nékám-Szemere: Táplálkozási allergiák 980 Ft  
Nyírjesi-Hernádi: Nőgyógyászati rákmegelőzés és korai  
felismerés 1490 Ft  
Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában 3900 Ft  
Ormos: Manuális terápia 790 Ft  
Pálóczi-Kelényi: Non-Hodgkin lymphoma 2900 Ft  
Petri: Fitoterápia az orvosi gyakorlatban 2200 Ft  
Péter: Gyermekendokrinológia algoritmusokkal 1490 Ft  
Playfair: Rövid immunológia 1890 Ft  
Polgár: Allergia csecsemő- és gyermekkorban 1690 Ft  
Rajna: Epilepszia 1490 Ft helyett **akciós ár 890 Ft\***  
Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek 1690 Ft

Seidel: Fizikális vizsgálati kézikönyv 2900 Ft  
Somos: A korszerű bőrgyógyászat alapjai 1490 Ft  
Strausz: Bronchológia 1690 Ft helyett **akciós ár 990 Ft\***  
Szántó-Kemény-Fekete: Hirtelen halál csecsemőkorban 1690 Ft  
Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati képes atlasz 4900 Ft  
Timmis-Brecker: Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza 4500 Ft  
UICC: A klinikai onkológia kézikönyve 3500 Ft  
Urbancsek: Asszisztált reprodukció 690 Ft  
Urbancsek-Papp: Nőgyógyászati endokrinológia 2700 Ft  
Varga: Lumbalis spinalis stenosis 2500 Ft helyett **akciós ár 1500 Ft\***

#### Gyógyszeres terápia sorozat

Gödény-Lampé: Terhesség és nőgyógyászati kórkepek 1490 Ft  
Gömör: Nem-szteroid gyulladásgátlók 1900 Ft  
Matos: Időskorú betegek kezelése 1290 Ft  
Pecze-Sas: Hematológia 1290 Ft

#### Háziorvos könyvek

Berényi: Radiológia 2200 Ft  
Czinner: 1000 tesztkérdés a gyermekgyógyászatból 1890 Ft  
Eckhardt: Onkológia 1190 Ft  
Ferencz: Orvosi laboratóriumi vizsgálatok 980 Ft  
Fórizs-Hetényi: Angiológiai Doppler-vizsgálatok 1980 Ft  
Fövényi: Diabetológia 4. kiadás 890 Ft  
Gáspár: Softlaser-terápia 1790 Ft  
Hutás: Pulmonológia 1190 Ft  
Káli-Offner-Tonelli: Kardiológia – angiológia 1390 Ft  
Lintner-Pajor: Szülészet – nőgyógyászat 1100 Ft  
Makó-Sonkodi: Nefrológia 1190 Ft  
Molnár-Csabai: A gyógyítás pszichológiája 1490 Ft  
Molnár: Bőrgyógyászat 2200 Ft  
Ribári-Fabinyi: Fül-orr-gégészlet 1590 Ft helyett **akciós ár 990 Ft\***  
Schmidt-Szirányi: Sebészet 1290 Ft  
Swanson: Háziorvosi kazuisztika 1900 Ft  
Szegedi-Zeher-Bakó: Klinikai immunológia 2200 Ft  
Szemere-Nékám: Gyakorlati allergológia 1290 Ft  
Szepesvári-Szepesvári: Szűrővizsgálatok 1980 Ft  
Tankó: Urológia 1290 Ft  
Terner: Stomatológia 1190 Ft  
Vízkelety-Szendrói: Ortopédia 1600 Ft

#### Betegségek és antibiotikum

Graber-Magyar (szerk.): Antibiotikum-kezelés az alapellátás-  
ban 1940 Ft

#### Egyéb kötetek

Almár-Horváth: Újra a Marson 200 Ft  
Bröcker: Atomfizika 980 Ft  
Dietel: Zenetörténet évszámokban 1490 Ft  
Jaschke: Lemezzabás 980 Ft  
Molnárka: A Mapple V és alkalmazásai 890 Ft  
Stauffer: Newtontól Mandelbrotig 980 Ft  
Stonier: Információ és az univerzum belső szerkezete 290 Ft  
Teres: Biblia és asztronómia 590 Ft  
Witt: Controlling közép- és kisvállalkozások számára 590 Ft

\*Az akciós árak kizárólag a kiadónál történő vásárlás alkalmával  
érvényesek. A különböző kedvezmények nem vonhatók össze.

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9. szám alatt, továbbá a Springer-hálózat  
további árusítóhelyein (Budapesten a Kapás utca 22.-ben és a Kútvölgyi út 4.-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, a Kőhid utca  
17.-ben).

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.  
(Nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)  
Levelezési cím: 1327 Budapest, Pf. 94  
Telefon: 266-0958, fax: 266-4775  
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer



# Rosszindulatú granulosa-sejt-daganatos betegek és gyógyulási eredményeik a Pécsi Női Klinikán\*

Krommer Károly dr., Gőcze Péter dr., Garamvölgyi Zoltán dr., Kovács Kálmán dr. és Szabó István dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Szabó István dr.)

A szerzők a POTE Női Klinikán 1960–1997 között 92 rosszindulatú granulosa-sejt-daganatos beteget kezeltek. A legfiatalabb 14, a legidősebb 77 éves volt. Átlagéletkoruk 52,5 év. A megbetegedés leggyakrabban az 50–60 éves, nem szült nőkben fordult elő. 64 esetben (69%) vérzés és hasi fájdalom volt a vezető tünet. A daganatot 61%-ban az I., 14%-ban a II., 18,5%-ban a III. és 6,5%-ban a IV. stádiumban ismerték fel. Fokozott oestrogen-termelésre, a méhnyálkahártya szövettani vizsgálata alapján, 75%-ban találtak adatot. A granulosa-sejt-tumor 2 betegben emlő-, négyben méhtrákkal, 6 betegben atypusos endometrium hyperplasiával társult. A műtétet követően 67 beteg kizárólag sugárkezelést, 5 kemoterápiát kapott, 16 kombinált sugár- és cytostaticus kezelésben részesült. Az 1960–1994 között kezelt 87 beteg 2 éves túlélése 87,4%, az 5 éves 64,4% volt. az I. stádiumú betegek 92,4%-a érte meg a 2 évet, 83,0%-a az 5 évet tünet- és tumormentesen. A tisztított 5 éves túlélést 88%-nak találták. A legfiatalabb betegük esetének ismertetésével rámutatnak az igen rosszindulatú lefolyás lehetőségére és a szérumszorongók változásaira.

**Kulcsszavak:** malignus granulosa-sejt-daganat, oestrogen, sugárkezelés, kemoterápia, túlélés

A granulosa-sejt-tumor (a továbbiakban GST) a petefészek hormontermelő daganata. *Morris* (13) és *Scully* (19) szerint az embryonalis gonad mesenchymájából, vagy az ivarlécből alakul ki. A daganat első leírása *Rokitansky*-tól származik. A feminizáló ovariumtumorkkal hazánkban *Avar* (1), *Gőcze* (6), *Jakobovics* (8) és *Nagy* (14) foglalkoztak. A GST a petefészek leggyakoribb, nem hám eredetű daganata. A rosszindulatú ovariumtumorkok kb. 5%-át, míg az összes petefészek-daganat kevesebb mint 2%-át teszi ki (10, 18).

A GST-ok általában alacsony malignitásúak; steroid hormonokat, főként oestrogent termelnek, hyperoestrinismust okozhatnak. A reprodukció időszak alatt amenorrhoeát, vagy metrorrhagiát, a postmenopausában kiújuló vérzéseket idéznek elő (18). ritkán androgéneket is szekretálnak és virilizációhoz vezetnek (3, 17).

**Clinical features, pathology and therapy of malignant human granulosa cell tumor.** In the Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical School of Pecs, Hungary 92 patients had been treated with malignant human granulosa cell tumor between 1960–1997. The youngest patient was 14 years old, the oldest 77. The average age was 52.5 years. The disease occurred mostly in 50–60 year old women, and most of them have never given birth before. In 64 cases (69%) metrorrhagia and low abdominal pain were the leading symptoms. 61% of cases the disease was diagnosed in the 1<sup>st</sup> stage, 14% in the 2<sup>nd</sup>, 18.5% in the 3<sup>rd</sup>, and 6.5% in the 4<sup>th</sup> stage. According to the endometrial histologic examination, data of increased estradiol production was found in 75% of the patients. Along with granulosa cell tumor breast cancer occurred in 2 cases, endometrial carcinoma was diagnosed in 4 cases, and atypical endometrial hyperplasia in 6 cases. After the operation 67 patients received radiation therapy, 5 chemotherapy and 16 combined radiation and chemotherapy. The 2 year survival rate of the 87 patients treated between 1960–1994 was 87.4% the 5 year survival rate was 64.4%. In the stage I had 92.4% of patients lived 2 years tumor free, 83.0% lived 5 years without recurrence of tumor. The cleaned 5 year survival rate was found in 88%. With the survey of the youngest patient's case the authors pointed out the highly malignant, rapid course, and the changing of the sera hormones during the therapy.

**Key words:** malignant human granulosa cell tumor, estradiol production, radiotherapy, chemotherapy, survival rate

A GST-oknak két típusát különböztethetjük meg, a juvenilis és a felnőttkori típust. A daganatok 5%-a a nemi érettség előtt fordul elő (16, 18) és legtöbbször pseudo-pubertas praecoxot okoz (15, 19), míg 95%-ban felnőttkorban keletkezik, főként a postmenopausában (5, 20).

Immunhisztokémiailag a GST-okban steroid hormonok és inhibin jelenlétét, a szérumban emelkedett értékeket lehet kimutatni (4, 16, 18).

Vizsgálataink célja a rosszindulatú GST-ok klinikumának mélyebb megismerése.

## Betegek és kezeléseik

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1960. január 1. és 1997. december 31. között összesen 1097 rosszindulatú petefészek-daganatos beteget kezeltünk. Közülük 92 volt a rosszin-

\* OTKA támogatásával készült tanulmány (pályázat száma: T 023656)



dulatú GST-os, mely az összes ovariumtumoros beteg 8,38%-a.

A műtétet követően 67 betegen kizárólag sugárkezelést, ötnél kemoterápiát végeztünk, 16 esetben sugár- + cytostaticus kezelés történt, 4 beteg a műtét után semmiféle terápiában nem részesült.

A szövettani vizsgálatok a POTE Pathológiai Intézetében és a POTE Női Klinika vonzáskörébe tartozó kórházak kórbonctani osztályain történtek.

A sugárkezeltek közül 31 kolloid aranyizotóp ( $^{198}\text{Au}$ -oldat), 14 ezüstizotóp ( $^{111}\text{Ag}$ -oldat) intraperitonealis kezelést kapott. 11 beteg korábban – supervolt-terápiás lehetőség hiányában – hasi féltést röntgen-besugárzásban, ill. kismedencei rácsbesugárzásban részesült. A telecobalt készülék üzembe állítása, 1967 óta 27 betegen 35–40 Gy gócdózisú nyílt- vagy rácsmezős supervolt-terápia történt a Radiológiai Klinikán.

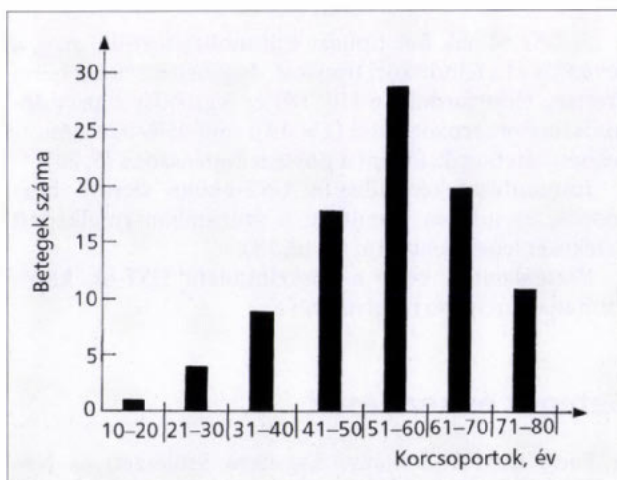
Cytostaticus kezelésre kezdetben cyclophosphamid monoterápiát, majd kombinált kezeléseket végeztünk, CAF (cyclophosphamid-adriamycin-fluorouracyl), vagy CAP (cyclophosphamid-adriamycin-cisplatin) kombinációkkal, 4–12 ciklusban. Második, ún. „second look” műtét 4 betegen történt. Kiújuló, vagy rezisztens daganatok esetén a Gynecologic Oncology Group (GOG) ajánlatára vincristin-actinomycin-cyclophosphamid kombinációs kezelést végeztünk.

A szérum folliculus-stimuláló hormon (FSH), luteinizáló hormon (LH), progesteron, testosteron és oestradiol koncentrációk változásait a kezelés során radioimmun módszerrel határoztuk meg.

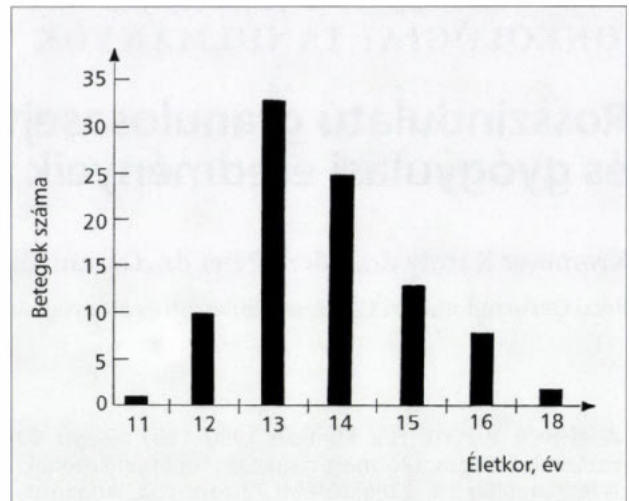
## Eredmények

### Kor, paritas, tünetek

A betegek átlagéletkora 52,5 év (14–77). A kormegoszlást az 1. ábrán tüntettük fel. A 92 beteg közül 31 nem szült, illetőleg nem volt terhes. 28 nő egyszer, 33 többször szült. A menarche jelentkezésének ideje szerinti megoszlást a 2. ábrán láthatjuk. A betegség vezető tünetét és átlagos időtartamát az 1. táblázat tartalmazza.



1. ábra: Malignus granulosa-sejt-daganatos betegek életkor szerinti megoszlása



2. ábra: A menarche jelentkezésének ideje szerinti megoszlás a malignus granulosa-sejt-daganatos betegekben

1. táblázat: Vezető tünetek malignus granulosa-sejt-daganatban szenvedő betegekben

Vezető tünet	Betegek száma	Tünetek átlagos időtartama (hónap)
Vérzés	35	8 (3–19)
Fájdalom	29	4 (2–10)
Puffadás	15	3 (1–7)
Tumor észlelése	8	4 (2–7)
Fogyás	5	5 (4–8)
Összesen	92	

A stádiumok szerinti megoszlást a 2. táblázatban tüntettük fel. A daganatok 64,1%-a jól, ill. közepesen differenciált, 27,2%-a éretlen, anaplasticus volt, 8,7%-ának a szöveti érettsége ismeretlen. 77 esetben a daganat csak az egyik petefészket érintette, 15 betegnek kétoldali volt a folyamata.

2. táblázat: Malignus granulosa-sejt-daganatos betegek stádiumok szerinti megoszlása

Stádium	Betegek száma	%-os megoszlás
I.	56	60,9
II.	13	14,1
III.	17	18,5
IV.	6	6,5
Összesen	92	100,0

A GST két betegben emlő-, négyben méhtrákkal társult. A méhnyálkahártya szövettani elváltozásait a 3. táblázatban tüntettük fel. Kiemelendő, hogy a 85 uteruszsal rendelkező nő közül hyperoestrinismusra 64 esetben (75%) találtunk klinikai adatot. 7 betegen myoma vagy vérzés miatt korábban méheltávolítás történt (3. táblázat). A GST-os betegeken végzett műtéti beavatkozások fajtáit és számát a 4. táblázat tartalmazza.



**3. táblázat:** Az endometrium szövetei szerkezete malignus granulosa-sejt-daganatos betegekben

Endometrium szövettana	Betegek száma
Proliferációs vagy szekréciós	17
Hyperplasia simplex	32
Glandular cysticus hyperplasia	26
Atypusos adenomatosus hyperplasia	6
Carcinoma	4
Uterus hiányzik	7
Összesen	92

**4. táblázat:** Granulosa-sejt-daganatos betegekben végzett műtéti beavatkozások

Műtéti beavatkozás	Betegek száma
Abdominalis hysterectomia + adnexectomia l. u.	61
Vaginalis hysterectomia + adnexectomia l. u.	6
Chrobak műtét + adnexectomia l. u.	5
Adnexectomia	10
Partialis tumor-resectio	4
Exploratio + biopsia	6
Összesen	92

#### Gyógyulási eredmények

A korábban többféle módszerrel kezelt betegek gyógyulási eredményeinek az értékelése és összehasonlítása, a retrospektív vizsgálatok közismert hátrányai miatt meglehetősen nehéz. Másrészt, a betegek kezelésében az évek során jelentős szemléletváltozás következett be. Felismerték a visszamaradt daganat nagyságának prognosztikus jelentőségét (21). Régen nem választották külön az egyes betegcsoportokat a maradvány daganat mérete szerint, jóllehet ez az egyik legjelentősebb kórjóslati tényező.

A gyógyulási eredményeket az 1997 végéig felvett összes 92 beteg közül – tekintettel a kellő túlélési időtartamra – csak az 1994. évig kezelt 87 betegen lehetett értékelni. A kétéves túlélési arány 87,4% volt, az ötéves 64,4%. Az I. stádiumú betegek 92,4%-a érte meg a 2. évet, 83,0%-a az 5. évet tünet- és panaszmentesen. Két, nem a daganata következtében meghalt, és egy ismeretlen sorsú beteget leszámítva a tisztított ötéves túlélésük 88%-nak bizonyult. A többi stádiumban az esetek kis száma miatt a százalékos értékeket nem tüntettük fel (5. táblázat).

**5. táblázat:** Malignus granulosa-sejt-daganatos betegek túlélése az egyes stádiumokban

Stádium	Betegek száma	Kétéves túlélés	Ötéves túlélés	Nem daganatos halálozás	Ismeretlen sorsú	Ötéves tisztított túlélés
I.	53	49 (92,4%)	44 (83,0%)	2	1	88%
II.	12	11	7	–	1	
III.	16	12	4	–	1	
IV.	6	4	1	–	–	
Összesen	87	76 (87,4%)	56 (64,4%)	2	3	68,3%

## Esetismertetés

P. T. 14 éves nőbeteg első vérzése 12 éves korában volt. 1984 februárjában egy városi kórházban jobb oldali salpingo-oophorectomiát végeztek a kismedencéből kiinduló, bordaívig terjedő cysticus daganat miatt. A Nemzetközi Nőorvos Társaság (FIGO) beosztása alapján a műtétkor I/A stádiumú, a jobb petefészekből kiinduló torquált tumort találtak. Ascites, áttét a hasüregben nem volt. A kisebb diónyi, egyenetlen, cysticus felszínű bal petefészeket visszahagyták.

A felajánlott radikális műtétet a szülők visszautasították. Féléves panasz- és tünetmentes időszak után vettük fel a beteget klinikánkra. Fizikális vizsgálat során a bal adnextájón a medencefalhoz kötött, női ökölnyi, sima felszínű képletet találtunk. Csont-szintigraphiával a jobb oldali V. bordán, az V. ágyéki csigolyán és a bal combcsont középső harmadában kóros dúsulás ábrázolódott. Mellkas-röntgenfelvételen mindkét tüdőmezőben több, cseresznye nagyságú tumorárnyék ábrázolódott. Myelographiás vizsgálat az V. ágyéki csigolya magasságában térszűkítő folyamatra utalt.

Tumorprogressio és disseminált metastasisok miatt telecobalt besugárzásban és kemoterápiában részesült. 1984. IX. 24. és X. 30. között az érintett ágyéki gerincszakasz, a bal ülőcsont és a bal combcsont alsó szakaszának a telecobalt besugárzása történt, 2500–2000–3000 cGy összdózissal. 1984. szeptember és 1986. május között összesen 12 alkalommal 1000–1000 mg cyclophosphamidot és 100–100 mg cisplatin kapott testfelületre számítva.

1985. VII. 10-től a szérumszint oestradiol-szint tartósan emelkedett volt (210–597 pMol/l). A többi hormonérték mindvégig az élettani határokon belül maradt. A hüvelykenet típusosan a felszíni epithelsejtek kiérésének a fokozódását mutatta. A kezelés ellenére a beteg állapota fokozatosan romlott, és 1986. V. 15-én klinikánkon elhunyt.

Körbonctani lelet: a kismedencét nyirokcsomóból kiinduló mállékony daganat töltötte ki. A visszahagyott méh és petefészek tumormentes. Áttétek a főütőér mellett lévő nyirokcsomókban, a tüdőben, a bordákban és a bal combcsontban. A gerincben és az agyban áttétet nem találtak.

## Megbeszélés

A GST a leggyakoribb steroid-termelő daganat, amely az összes petefészek-tumor kb. 2%-át teszi ki. Vizsgálati anyagunkban a klinikánkon műtött GST-os betegek kivül, az egyetem vonzáskörzetéhez tartozó kórházakban operált – műtét utáni kezelésre klinikánkra irányított – betegek is szerepelnek. Ez lehet a magyarázata annak, hogy az összes petefészek-daganathoz viszonyítva a GST aránya az irodalmi adatoknál (10, 18) magasabb, 8,38%. A fiatal betegek, a korai stádiumban lévő, illetőleg nem proliferáló, postoperatív kezelésben nem részesülő daganatos betegek jelentős része nem került klinikánkra.

A GST elsősorban az idősebb nők betegsége és gyakran okoz visszatérő vérzést. Androgén hormonokat is szekretálhat és szövettani szerkezetük nem különbözik az oestrogen-termelő tumorokétól. A legtöbb daganat nagy volumenű, sok esetben tartalmaz cystákat, vagy vérrel telt üregeket (1, 3).

Irodalmi adatok szerint az I. stádiumban ismerik fel a felnőttkori GST-ok 80–85%-át, a juvenilis típusúak több, mint 95%-át (12, 16, 18). A daganatok 26%-ban kétoldaliak, ezek kórjóslata rosszabb (12, 18). Recidívák általában későn alakulnak ki, gyakoriságuk 15–21% (16, 18). A daganat felismerésétől a kiújulás megjelenéséig eltelt leghosszabb időtartam 37 év volt (7).

A GST-ok az alacsony malignitású petefészek-daganatok közé sorolhatók, ezért hosszú túlélési idő érhető el még kedvezőtlen kórjóslati tényezők esetén is.



A megbetegedés a 40–70 életév között, elsősorban a postmenopausában gyakori (1. ábra). Feltűnően magasnak találtuk a nem szültek számát. A 92 beteg közül 31 nullipara volt. A petefészek egyéb daganataitól eltérően az I. stádiumban felismert betegek aránya is jóval nagyobb (2. táblázat). A tumoroknak közel az  $1/3$ -a éretlen  $G_3$  típusú.

A GST a leggyakoribb steroid-termelő daganat, de nagyon kevés endokrin adat áll rendelkezésünkre. Sok esetben az oestrogen-termelést az endometrium hyperplasiája bizonyítja, azonban exact oestrogen-szint meghatározásokkal ritkán találkozunk az irodalomban (4). A fokozott oestrogen-szekréció méhnyálkahártya-túltengéshez vezet (16, 18), és a betegek 5–13%-ában a műtét során az endometrium jól kiérett típusú adenocarcinomáját találták (12, 18).

A daganat okozta hyperoestrinismus betegeink  $3/4$ -énél a méhnyálkahártya hyperplasiáját, ill. atypiját eredményezte, 4 esetben a műtési készítmény szövettani feldolgozása során méhtestrákot találtak (3. táblázat). Az éretlen daganatok – feltehetően mérsékelt oestrogen-termelésük, vagy hiányuk miatt – ritkábban társultak az említett méhnyálkahártya-elváltozásokkal.

A GST-ok kezelésében – a többi petefészek-daganathoz hasonlóan – első helyen a műtét áll. Lehetőség szerint teljes tumor-eltávolítást kell végezni. A daganat sugárérzékeny, ezért radioterápiára sokkal jobban reagál, mint a hámeredetű petefészek-daganat, de a dysgerminománál kevésbé sugárérzékeny (9).

A kórjóslat elsősorban a stádiumtól függ. Björgholm és Silverswärd (2) az I. stádiumban 95%-os 5 éves túlélésről számolt be és a betegek 86%-a érte meg a 10 évet. Anyagunkban az I. stádiumban a tisztított gyógyulási arányt 88%-nak találtuk. Irodalmi adatok szerint az I. stádiumú betegek 86%-a túléli a 10 évet. A tok rupturája esetén a gyógyulási arány 86%-ról 60%-ra csökken (4). Ha a daganat ráterjed a petefészek környezetére, a 10 éves túlélés mindössze 49%.

A gyógyulás értékelése meglehetősen nehéz. A viszonylag kevés számú GST-os beteget sokféle szempont szerint csoportosítani nem lehet, mert akkor egy-egy csoportba olyan kevesen kerülnének, hogy statisztikai elemzést végezni nem lenne érdemes. Az ismert kórjóslati tényezőket és az értékelés más szempontjait – a remisszió mértékét és időtartamát, ill. a túlélést – ezért figyelmen kívül kellett hagynunk, és kizárólag a két-, ill. ötéves tünet- és tumormentességet, valamint stádiumként a relatív gyógyulást értékeltük (5. táblázat).

A tízéves túlélés 59–93% között változik (16, 22). Kottmeier (11) 88%-os tízéves gyógyulásról számolt be. Anyagunkban az 1960–1994 között kezelt 87 beteg ötéves túlélési aránya 64,4%-nak bizonyult, ami némileg alacsonyabb az irodalmi adatoknál, de még így is jelentősen jobb a hámeredetű petefészek-daganatok gyógyeredményeinél. Ez a GST-ok alacsony malignitásának és a korai stádiumokban felismert betegek nagyobb arányának tulajdonítható.

Klinikai anyagunkból megállapítható, hogy a GST minden életkorban előfordulhat. Legnagyobb gyakori-

sággal az 50–60 éves korcsoportban, vérzészavarral jelentkezett, és 61%-át az I. stádiumban ismerték fel, 27%-a éretlen,  $G_3$  típusúnak bizonyult.

Sok esetben figyeltük meg az oestrogen-termelést bizonyító hyperplasiás méhnyálkahártyát. A másodlagosan kialakult 4 méhtest- és 2 emlőrák felveti a magas oestrogen-szintnek a daganat kialakulásában játszott kóroki szerepét. Klinikánk anyagában a tisztított ötéves túlélés 68,3%. A legfiatalabb betegünk esetének az ismertetése kapcsán rámutattunk az igen rosszindulatú lefolyás lehetőségére is és a szérumhormonok változásaira a kórlefolys során.

**IRODALOM:** 1. Avar, Z., Kubinyi, J.: 20 év granulosa- és thecasejt daganatos anyagának tanúságai. Magyar Nőorv. L., 1964, 27, 275–280. – 2. Björgholm, E., Silverswärd, C.: Prognostic factors in granulosa cell tumors. Gynecol. Oncol., 1981, 11, 261–274. – 3. Caron, P., Cogne, M., Rumeau, J. L. és mtsa: Androgenic granulosa cell tumor of the ovary: in vivo hormonal studies. J. Endocrinol. Invest., 1993, 16, 545–548. – 4. Freeman, D. A., Göcse, P. M.: Ovarian steroidogenic tumors. In: Ovarian Endocrinopathies Eds.: Schats R., and Schoemaker J., The Partenon Publishing Group New York, London, 1995. – 5. Goldston, W. R., Johnston, W. W., Fetter, B. F. és mtsai: Clinicopathologic studies in feminizing tumors of the ovary. I. Some aspects of the pathology and therapy of granulosa cell tumors. Am. J. Obstet. Gynecol., 1978, 112, 422–429. – 6. Göcse, P. M., Beamer, W. G., De Jong, F. H. és mtsa: Hormone synthesis and responsiveness of spontaneous granulosa cell tumors in (SWR $\times$ SWXJ-9) F1 Mice. Gynecol. Oncol., 1997, 65, 143–148. – 7. Hines, J. F., Khalifa, M. A., Moore, J. L. és mtsai: Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: A case report and review of the literature. Gynecol. Oncol., 1996, 60, 484–488. – 8. Jakobovics A.: A petefészek feminizáló mesenchymomái, androblastomái. Magyar Nőorv. L., 1963, 26, 193–198. – 9. Joslin, Ch. A. E.: Radiotherapy for granulosa cell carcinoma of the ovary. CME J. Gynecol. Oncol., 1996, 1, 142–144. – 10. Kolstad, P., Beecham, J. C.: Epidemiology of ovarian neoplasia. In: De Watteville (ed.): Diagnosis and treatment of ovarian neoplastic alterations. Exc. Med. Am. Elsevier., 1975, 56–62. old. – 11. Kottmeier, H. L., cit Pfleiderer, A.: Maligne Tumoren der Ovarien Stuttgart, Enke-Verlag, 1986, p. 101. – 12. Malmström, H., Hogberg, T., Risberg, B. és mtsa: Granulosa cell tumors of the ovary: Prognostic factors and outcome. Gynecol. Oncol., 1994, 52, 50–55. – 13. Morris, J., Mcl., Scully, R. E.: Endocrine pathology of the ovary. Mosby. St. Louis, 1958. – 14. Nagy P., Csaba I., Varga K.: A granulosa-sejtes tumor klinikuma, pathológiája és terápiája. Magy. Nőorv. L., 1978, 41, 255–261. – 15. Norris, H. J., Charlton, J.: Functionic tumors of the ovary. Clin. Obstet. Gynecol., 1974, 17, 189–228. – 16. Pfleiderer, A.: Tumoren der Ovarien Stuttgart, Enke-Verlag, 1986, pp. 100–103. – 17. Schwack, M., Schindler, A. E.: Endocrine studies in a case of profound virilization of a woman due to an androgen-producing granulosa cell tumor. Zbl. Gynäkol., 1993, 115, 508–510. – 18. Schwartz, P. E., Parkash, V.: Granulosa cell tumors of the ovary. CME. J. Gynecol. Oncol., 1996, 1, 105–116. – 19. Scully, R. E.: Sex-cord stromal tumors, in Blaustein A. (ed.): Pathology of the Female Genital Tract. New York, Springer-Verlag, 1982, 581–601. – 20. Slayton, R. E.: Management of germ-cell and stromal tumors, of the ovary. Sem. Oncol., 1984, 11, 299–311. – 21. Smith, J. P., Day, T. G. Jr.: Review of ovarian cancer at the University of Texas Systems Cancer Center, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute. Am. J. Obstet. Gynecol., 1979, 135, 984–993. – 22. Stenwig, T. J., Hazekamp, J. T., Beecham, J. B.: Granulosa cell tumors of the ovary: a clinico-pathological study of 118 cases with long-term follow-up. Gynecol. Oncol., 1979, 7, 136–152.

(Krommer Károly dr., Pécs, Édesanyák útja 17. 7624)



## A debreceni orvostképzés kezdete

A 19. század első felében Magyarországon a második egyetem szüksége még nem merült fel. Előbb a fővárosi akarták a Monarchia két legfontosabb orvostképző intézményének, a bécsi és prágai karnak a színvonalához közelíteni, hogy orvosainknak ne legyen szakmai hiányérzetük. Ez a negyvenes évek elején a sebész *Balassa János*, a belgyógyász *Sauer Ignác*, később főleg *Semmelweis* kinevezésével sikerült, ami korántsem jelentette a császárvárosi fakultás vonzerejének elvesztését. Egyrészt Világos után a magyar rebellisek a Burg szomszédságában háborítatlanul tanulhattak, másrészt *Skoda*, *Hebra*, *Rokitansky*, *Hyrtl* vagy *Brücke* intézetében egy-egy évet eltölteni bárhová jó ajánlólevelet jelentett.

A színvonalemelést akadályozták a történelmi események. A reformkorban a végzett orvosok évi átlaga 40 körül mozgott, majd visszaesés következett be. Számuk csak a kiegyezés után kezdett látványosan emelkedni (2).

Erdély különleges helyzete az orvostképzés terén szintén megmutatkozott. Az Orvos-Sebész Tanintézet 1775–1872 között működött, amelyet 1872-ben egyetemi rangra emelt az uralkodó. *Török József* debreceni orvostanár kezdeményezése azonban két esztendővel korábbi keletű. A Református Kollégium új épületének alapkövetéle alkalmából 1870-ben elhangzott ünnepi beszéde szerint: „a debreceni főiskola többé, vagy legalább sok ideig eddigi szűk keretében nem maradhat, vagyis mondjuk ki leplezetlenül, a debreceni főiskolának egyetemmé – universitássá – kell átalakulnia, ha a kor igényeinek meg akar felelni”. Továbbá: „a debreceni főiskola, a pesti egyetem után hazánkban a legvirágzóbb főiskola, egyetemmé alakítása a legkönnyebben eszközölhető, helyrajzi és nemzetiségi szempontból a legkívánatosabb” (3).

Ő ismerte fel, hogy „Debreczen város egy ily nagy-szerű tanintézet létrehozására és fenntartására nem elegendő, ehhez országos erő és hozzájárulás kívánatik és ez megtörténhetik a felekezet érdekei és jogai megrövidítése nélkül, mert a felekezet érdekei a haza érdekeivel nem lehetnek ellentétben” (3). Sajnos, ezt az intelmét évtizedekig nem vették figyelembe. A református egyház országos zsinata 1881-ben, majd 1891-ben (sőt később is) ragaszkodott az egyetem protestáns jellegéhez. Így állami támogatásra aligha számíthattak.

A millennium körül ismét felmerült a nagykollégiumnak egyetemmé fejlesztő igénye, de az önerő szűkösen bizonyult. Majd 1902 őszén Puky Gyula egyházkerületi

tanácsbíró, helybeli főispán szorgalmazta a harmadik univerzitást, az eklézsia keretében, sikertelenül. Az orvosi fakultást egyelőre mellőzhetőnek, de egy közegészségügyi szakképző iskolát szükségesnek tartott.

Ettől kezdve nem akadt olyan esztendő, amelyben az egyetem alapítása fel ne merült volna. Annál inkább, mert Szeged ilyen irányú igényével szintén számolni kellett. Az 1906. évi országos zsinat, a Bocskai-féle sikeres bécsi béke 300. évfordulóján alapot hozott létre, de azon összeg legfeljebb a tanárképzés költségeit tudta volna fedezni. Időközben viszont egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a felekezeti egyetemért kifejtett erőfeszítésben a tiszántúli egyházkerület nemhogy az egész hazai protestánsizmusra, de még a kálvinista testvéregyházakra sem számíthat maradéktalanul (3). Így 1906 őszétől már csak az állami jellegre helyezték a hangsúlyt. Ennek érzékeltetésére Szabó Kálmán országgyűlési képviselő, Váczy János a római katolikus és Reichmann Ármin az izraelita hitközség elnöke önálló indítványt nyújtott be ez ügyben a város törvényhatósági közgyűléséhez. *Török József* álma tehát, az állami egyetem kezdett elérhető közelségbe kerülni. Igaz, hogy nem a nagykollégium keretében, de az idő mégis őt igazolta. Debrecen első orvos-akadémikusa ekkor már 12 éve pihent a föld alatt.

Még 1906-ban megalakult egy 40 tagú „ökomenikus” bizottság, amelynek *Kenézy Gyula* bábaképezdei igazgató is a tagja lett. Sőt a legaktívabb szervezője, ahogy az később kiderült. Debrecen Szabad Királyi Város Tanácsa 1908-ban *Kenézy* javaslatára Állandó Egyetemi Bizottságot hozott létre (4) és megszületett egy határozat a teljes jogú egyetem felállításáról. A nagyobb szakmai nyomtaték kedvéért a bábaképző direktorát „során kívül” rendkívüli egyetemi tanárrá nevezték ki.

A vallás és közoktatásügyi minisztérium az MTA-val és a fővárosi egyetemekkel közösen az első ülést 1912. május 3-ra, a másodikat 4-re, a harmadikat május 7-re hívta össze. Az engedélyezést sejtteni engedte, hogy I. Ferenc József császár és király 1910-ben a 80. születésnapja alkalmából 100 ezer korona debreceni ösztöndíj-alapítvánnyal lepte meg a kálvinista civiseket.

Az említett ülések eredménye lett a XXXVI. törvény-cikk kihirdetése, amely Debrecennek és Pozsonynak teljes, négy fakultásos egyetemet biztosított.

A vallás és közoktatásügyi minisztérium részéről Balogh Jenő államtitkár (egykor debreceni diák), valamint Tóth Lajos miniszteri tanácsos tette a legtöbbet. Az üléseken bizarr javaslatok is hangzottak el. Szász-



Schwarz Gusztáv professzor pl. a fővárosi tanszékvezetőknek kiemelten magasabb fizetést szánt volna, Kmetz Károly tanár elképzelése szerint a debrecenit a kolozsvári, a pozsonyi a budapesti fakultás látná el professzori garnitúrával. Ez utóbbi részben megvalósult, elég a sebész Bakay Lajos, a gyermekgyógyász Heim Pál, a szemész ifj. Imre József, a farmakológus Mansfeld Géza kinevezésére utalunk. Mansfeld mellett dolgozott ekkor Szent-Györgyi Albert is.

A civisváros igyekezett kitenni magáért. A nagyerdei részen 80 katasztrális holdnyi területet, készpénzben ötmillió koronát ajánlott fel az egyetemnek. Saját költségen biztosította a kiépülő telep teljes csatornázását, vízellátását, villanyellátását, valamint a villamos sínek körkörös meghosszabbítását, illetve bővítését.

Akadtt behoznivaló a kórházépítés terén, a lendületet fokozta az egykori debreceni diák, Tisza István miniszterelnöki újra-kinevezése.

Az univerzitás hittudományi karán az 1914/1915-ös tanévtől kezdődött az oktatás. A jog- és államtudományin szintén, azzal párhuzamosan megszűntek a kollégiumban működő református jogakadémia megfelelő évfolyamai.

A klinika központi épülete 1918-ra épült fel, noha a háborús évek nem kedveztek a békés munkának.



1. ábra: A központi épület 1918-ban

A ma is esztétikus és masszív front-szárnyat 1918. október 23-án IV. Károly király és Zita királyné avatta fel, ez volt az utolsó Habsburg uralkodónk végső hivatalos ténykedése. Kenézy Gyula r. k. tanári kinevezése után 10 évvel, valamint a központi épület felavatása előtt a fiatal király Verzár Frigyes, Vészi Gyulát és Orsós Ferencet nevezte ki professzornak. Közülük Vészi Gyula az akkor dühöngő spanyoljárvány áldozatául esett, így Kenézy-Verzár-Orsós hármass kezdte el az orvosi kar szervezését (5). Az első dékán Kenézy Gyula, a prodekan Orsós Ferenc lett. Az elméleti intézetek céljaira a DMKE (Dél-magyarországi Közművelődési Egyesület) épületét, a klinikák ideiglenes elhelyezésére a Városi Közkórház, illetve az Augustus Szanatórium helyiségeit vették igénybe.

A nyitó ünnepséget 1921. november 4-én tartották, az első tanévet 1921 őszétől számítjuk.

Kenézy Gyula nagy érdeme még, hogy 11 tehetséges, fiatal professzort sikerült „összeverbuválnia”. „Az anatómus-biológus Huzella Tivadart, a fiziológus Verzár Frigyes, a patológus-kriminológus Orsós Ferencet, a higiénikus-farmakológus Belák Sándort, a belgyógyász Csiky Józsefet, a sebész Hüttl Tivadart, a gyermekgyógyász Szontagh Félixet, a szemész Blaskovich Lászlót, a dermato-venerológus Neuber Edét, az ideg- és elmegyógyász Benedek Lászlót. A szülészeti-nőgyógyászati Kenézy Gyula adta elő a Bábaképzde épületében.

Valamennyien a szakmájuk kitűnő képviselői lettek. Közülük hat a fővárosba, egy Svájcba került, meghívásos alapon.

A debreceni orvosképzés kezdetét a szervezés és a felavatás esztendejétől számítjuk. A Debreceni OTE az idén méltóképpen ünnepelte meg ennek 80. évfordulóját. Bebizonyosodott, hogy az összezsugorodott országnak sem sok a négy orvosi egyetem. Ennyit még egy egészségesebb népesség is elbírna.

Remélhetőleg a centenáriumon majd ez utóbbi fog kiderülni.

**IRODALOM:** 1. A debreceni és a pozsonyi egyetemről szóló törvény. Franklin, Bp., 1912. – 2. Högyes E.: Milleniumi Emlékönyv. Athaeneum, Bp., 1896. – 3. Kun B.: A debreceni egyetemért. Városi Nyomda, Debrecen, 1917. – 4. Lampé L.: Dr. Kenézy Gyula (1860–1931). A debreceni orvosképzés nagy alakjai, 5. f. Debrecen, 1994. – 5. Neuber E.: Rectori beszédek 1931–1932, Tisza István – Tudományegyet. Ny., Debrecen, 1933.

Szállási Árpád dr.

## Goldzieher Vilmos (1849–1916) születésének 150. évfordulójára

1849. január 1-jén, százötven esztendeje, született Goldzieher Vilmos, a századforduló éveinek kiemelkedő tudású magyar szemorvosa, a hazai orvostársadalom jeles szervezője, több emberbaráti szervezet kezdeményezője. Európai hírneve ellenére nem került egyetemi katedrára, ami mögött nem valami megkülönböztetést kell kutatnunk, csupán arról volt szó, hogy a magyar szemészet egyidőben több kiemelkedő képességű nagy-

sággal rendelkezett. Így Goldzieher kiemelkedő tudása ellenére nem kaphatott egyetemi katedrát.

Vagyonos kereskedősaládból származott, amely familiához tartozott a világhírű orientalista, Goldzieher Ignác is. Tanulmányait hazai iskolázások – Köpcsény, Körmend, Sopron – után a bécsi és a heidelbergi orvosi karon folytatta, ahol 1871. február 12-én orvosdoktori oklevelet szerzett. Még Heidelbergben rövid időre meg-



szakította tanulmányait, hiszen a porosz-francia háborúban a német gyalogság önkéntes orvosaként szolgált. Kiváló szolgálataért magas katonai kitüntetést kapott. Végzése után két esztendő telt el *Becker* heidelbergi szemészeti klinikáján. 1875-ben – *Hirschler Ignác* hívására – Budapesten telepedett le, majd a jeles magyar szemész által kieszközölt ösztöndíjjal egy esztendő telt el Berlinben, Prágában és Lipcsében. Visszatérése után a Rókus Kórház rendelőorvosa lett. 1877-ben a látószerv kórbonctana tárgyköréből magántanári képesítést szerzett, 1895-ben rendkívüli tanárrá nevezték ki a budapesti orvosi karon.

1883-ban az akkor alapított Vöröskereszt Kórház szemészeti osztályának élére nevezték ki, ezzel egyidőben az Általános Poliklinika szemészeti részlegét is vezette. Ebben az időben bekapcsolódott a vöröskeresztes nővérképzésbe is, itt a kétéves nővérképzés keretén belül a szemészeti betegségek ápolását tanította. 1895-ben viszont az új Szent János Kórház szemészeti osztályának és rendelőjének főorvosa lett, amely feladatkört 1901-ig látta el. Ekkor, *Siklóssy Gyula* nyugalomba vonulása után a főváros legnagyobb szemészeti osztályának vezetését vette át a Szent Rókus Kórházban, amelyet 1916-ig, haláláig vezetett. E tisztségek mellett 1878-tól betöltötte a budapesti Vakok Intézetének szemorvosi állását is, amelyért soha ellenszolgáltatást nem fogadott el.

Szakirodalmi munkásságát még medikus korában kezdte el: 1870-ben jelent meg tollából első figyelemre méltó tanulmánya a „Zur Kenntnis des Elektrotonus” és az *Archiv für Physiologie* nevű folyóiratokban, elsősorban a szem anatómiájával kapcsolatban. Hosszú munkássága alatt 122 közleményt írt, ezek többsége műtéti leírás. Különösen figyelemre méltóak a szövettani és élettani vizsgálatokon alapuló közleményei, de hasonlóan értékesek betegmegfigyelései és terápiás publikációi. Két monográfiája emelkedik ki munkásságából: „Az idült ragályos szemgyulladások. Trachoma” (Budapest, 1888.) és élete főművének tekintett „A szembetegségek kézikönyve” (Budapest, 1891.). Ez utóbbi németül is megjelent. Erről írta a korabeli kritika: „... A munka valóban tankönyv. Mindenekelőtt a praxis igényeit elégíti ki, megtanítja megismerni és kezelni azokat a megbajokat, amelyek leggyakrabban fordulnak elő... nagy előnye, hogy praktikus fogásokra tanít meg, melyek eddig egy tankönyvben sem voltak feltalálhatók.” Írásainak lényeges vonatkozása, hogy majdnem minden közleményét magyarul és németül egyaránt megjelentette, hiszen fontosnak tartotta a magyar szakirodalmi eredmények külföldi terjesztését, a „nyelvi bezártság” feltörését. Ebből a szempontból lényeges, hogy éveken át főmunkatársa volt a „Realencyklopedie der Medizinischen Wissenschaften”-nek, amely munkába igyekezett magyar orvoskollégáit is bevonni, és az idegen nyelveken történő publikálásra biztatni.

Kiváló operatőrnek bizonyult, bár nem minden esetben ajánlotta a műtéti beavatkozást. Példa rá, hogy a ptosis műtét helyett ajánlott ptosis-szemüveg a gyakorlatban később nem vált maradandóvá. Orvosi munkája mellett aktív közéleti tevékenységet is kifejtett. 1874-től tagja volt a Budapesti Orvosegyesületnek, ahol több mint negyven előadást és betegbemutatót tartott. 1892-ben a szemészeti szakosztály megalakítását indítványozta az

Orvosegyesület elnökségének, ami sajnos nem valósult meg. Egyik alapítója volt 1888-ban a Közkórházi Orvostársaságnak, amelynek első alelnöke (1888–1892), majd 1892-től főtitkára is volt. Több külföldi szemorvosi és általános orvosi társaság, egyesület és klub (bécsi, berlini, prágai, párizsi, lemergi és krakkói) hívta meg levelező és tiszteletbeli tagjának.

*Goldzieher Vilmos* egyike volt azon orvosoknak, akik az 1870-es években aktívan bekapcsolódtak a szegénysorsú fogyatékos, elsősorban a vak és gyengén látó gyerekek oktatásának és gyámolításának a megszervezésébe. Budapesten történt letelepedése után egyik orvos-szervezője lett annak az országos kezdeményezésnek, amely az alapítványokon és alkalmankénti adományokon működő vakokat gondozó fővárosi intézetet – az 1873. évi XXXI. törvény alapján – országos nevelőintézeté alakította át, egyben költségvetési támogatást kapott a működtetéséhez. Ez természetesen nem zárta ki az alapítványi és emberbaráti segítséget, sőt ezek segítségével az ország több városában is hasonló „fiókintézményeket” tudtak szervezni. A Vakok Országos Intézetének nevelő, oktató és gondozó feladata lett, ezek közül az oktatás elsősorban arra irányult, hogy a látáscsökkenetek vagy vakok számára hasznos szakmákat tanítsanak. Kosárfonás, seprűkészítés, papírragasztás, szövés stb. volt a tanítás legfőbb területe. Foglalkoztatásuk bizonytalan volt, csak a jóakarattal segíthették az intézetből kikerülteket. Erre a súlyos kérdésre *Goldzieher* több alkalommal napilapokban, nevelési konferenciákon hívta fel a figyelmet, jótékonyági alapítványoknál járt el, hogy az intézetből kikerült vakoknak munkaalkalmat szerezzenek. Az 1880-as években olyan társadalmi egyesület megalapítására tett kezdeményezést, ami a vakok és gyengénlátók gondozását vállalta volna. *Goldzieher Vilmos* szervezésében alakult meg végül 1895-ben a Vakokat Gyámolító Országos Egyesület, amely a vakokat támogató társadalmi összefogás és az országos – különböző helyeken működő – egyesületek munkájának összefogója és irányítója lett. Az egyesület munkájának egyik célja a szegénysorsú vakok oktatásának és nevelésének előmozdítása, kiképzése és további gondozása volt, a kiképzésben részesült felnőttek felderítését, kiképzését és munkába állítását is célul tűzték ki. Az Egyesület felügyelete alatt állt alapítványokból és pénzügyi alapokból a munkaképtelen vakokat rendszeres anyagi támogatásban részesítették. Elérték, hogy 1908-tól a szegénységi bizonyítvánnyal rendelkező vakoknak a hatóságok – a szegényalapból – bizonyos összegeket fizettek, illetve koldulási igazolványt adtak ki. Az igazsághoz tartozik, hogy a célok sok esetben meghaladták az anyagi lehetőségeket, így az első világháború kitöréséig létrejött hat vidéki fiókegyesület sem tudott lényegesen segíteni a vakokon és gyengénlátókon, kevésbé volt eredményes a vidéki társadalom összefogásának megszervezése.

A vakok gondozása mellett *Goldzieher* egyik kezdeményezője volt a vak és csökkentlátású gyerekek oktatásának és szakpedagógiájának a megszervezésének. Tollából született meg 1898-ban, a Magyar Pedagógia című folyóiratban megjelent megrázó erejű felhívás, amely a hivatalos szervek figyelmét a csökkentlátású gyerekek súlyos helyzetére, az oktatás területén való megkülönböztetésükre. Megfelelő iskolákban, jól képzett pedagóg-



gusokkal hasznos feladatokra lehet a vakokat és a csökkent látásúakat felkészíteni, olyan munkára nevelni, amelyből felnőtt korukban megélhetnek, nem szorulnak mások adományaira, nem jutnak koldus sorsra. Ezért is vállalt szerepet az iskolaegészségügyi és iskolaorvosi mozgalomban. Nemcsak állandó előadója volt az iskolaorvosi tanfolyamoknak, hanem *Fodor József* felkérésére tervezetet dolgozott ki az iskoláskorú gyermekek szemészeti gondozására, a tantermek megfelelő világításának biztosítására, általában a világos iskolatípusok meghonosítására. Elképzelései között szerepelt a területi alapon működő iskolai szemészeti rendelők megszervezése, ahol 6–16 éves tanköteles gyermeket kötelező módon megfigyelnek, szükséges szemüveggel ellátnak, ingyenes kezelésben részesítenek.

Az első világháború kitörése után az első között szólalt fel a háborús cselekmények miatt látásukat elvesztett katonák gondozása, támogatása és foglalkoztatásuk megszervezése érdekében. Javaslata értelmében nem néhány koronával kell havonta megsegíteni a megvakult katonákat, hanem értelmes és hasznos munkára kell őket kiképezni, ilyen munkaalkalmakat szervezni.

1916. július 15-én hunyt el Budapesten.

**IRODALOM:** 1. *Bartók, I.*: A magyar szemészet története. Bp. Akad. Kiadó, 1964. – 2. *Kapronczay K.*: Goldzieher Vilmos. Orv. Hetil., 1976, 129, 32, 1952–1953. – 3. *Zajácz M.*: Ophthalmology in Hungary. Bp. Magy. Szemorv. Társ., 1997, 148, 1.

*Kapronczay Károly dr.*

## A SPRINGER ORVOSI KIADÓ KAPHATÓ ÚJDONSÁGAI

### Egészségügyi szakkönyvek, tankönyvek

*Boda-Rák-Udvardy: Klinikai haemostaseológia* 1980 Ft

*Csabai-Molnár: Egészség, betegség, gyógyítás* 1980 Ft

*Fekete: Erektív zavarok. Új lehetőségek a merevedési zavarok kezelésében* 1690 Ft

*Grabner-Magyar: Antibiotikum-kezelés az alapellátásban (Betegségek és antibiotikumok)* 1940 Ft

*Kékes: EKG-enciklopédia* 3900 Ft

*Lombay-Szabó-Csizy: Képzőképző eljárások a gyermekkori húgyúti fertőzések diagnosztikájában* 3500 Ft

*Marik: Intenzív terápia zsebkönyv* 2950 Ft

*Nagy (szerk.): Stroke kézikönyv (2., átdolgozott és bővített kiadás)* 1950 Ft

*Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában* 3900 Ft

*Petri: Fitoterápia az orvosi gyakorlatban* 2200 Ft

*Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek* 1690 Ft

*Szántó-Kemény-Fekete: Hirtelen halál csecsemőkorban* 1690 Ft

*Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati képes atlasz* 4900 Ft

*Timmis-Brecker: Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza* 4500 Ft

*Urbancsek-Papp: Nőgyógyászati endokrinológia* 2700 Ft

### Házi orvos könyvek sorozat

*Szegedi-Zeher-Bakó: Klinikai immunológia* 2200 Ft

### Házi orvos továbbképzés (új sorozat)

*Síró-Bádor: Gyakorlati geriátria* 1980 Ft

*Szalka-Mészner: Infektológia* 1980 Ft

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9. szám alatt, valamint a Springer-hálózat további árusítóhelyein (Budapesten a Kapás utca 22-ben és a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben).

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(Nytva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



**Springer**

### Megrendelőlap

(OH 99/28.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

.....	példányban,	.....	Ft/db áron,
.....	példányban,	.....	Ft/db áron,
.....	példányban,	.....	Ft/db áron,
.....	példányban,	.....	Ft/db áron,
.....	példányban,	.....	Ft/db áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a postaköltséget rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
aláírás



## Dr. Braun Pál (1910–1998) (Emlékezés, személyes hangon)

*Dr. Braun Pál*, mindannyiunk *Braun Pali bácsija*, 88 évesen, 1998. február 24-én örökre eltávozott.

Az Orvosi Hetilap Szerkesztőségében 18 éven át dolgozhattam Vele, tanulhattam Tőle, szerkesztőségi munkatársként. Űlt az asztala mellett, előtte sok-sok kézirat, javított, kiegészített, levelet írt lektornak és szerzőnek, mindig kedvesen, támogatóan, segítőkészen. Dolgozott, fáradhatatlanul és közben mindig mindenről tudott. A többi asztal körül, a másik szobában többen tevékenykedtünk – persze, nemegyszer megakadtunk. Nem lehetett annyira elfoglalt, hogy ne fordulhattunk volna Hozzá: azonnal válaszolt, néhány szóban jelölte meg az adekvát tennivalókat. Szóval: szerettük, becsültük.

1950-től 1954-ig az ideiglenes Szerkesztő Bizottság tagja volt, majd 1955-től szerkesztő. Az Orvosi Hetilap utóbbi fél év százada nemesfémmé ötvöződött *Braun Pali bácsi* nevével.

Életútját nem szükséges vázolni – a kortársak előtt zajlott minden alkotó korszaka. Budapest XIII. kerületében, Angyalföldön lakott és dolgozott. Sietve jegyezzük meg azonban a szakma kezdeti éveit: a legjobb tanár tanítványa lehetett. *Báró Dr. Korányi Sándor* professzor irányításával, a Pázmány Péter Tudományegyetem III. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1945 januárjában, amikor a Róbert Károly körúti Kórház alagsorában a szűk-ségellátás megindult, *Braun Pál* vetette meg a kórházi belgyógyászati osztály alapjait. Az óvóhelyen jelentkezett szolgálatra. Tavasszal visszament a Klinikára. 1960-tól vezette az említett kórház II. Belgyógyászati Osztályát. Lénye mindig az újat, az összefüggéseket kereste, ezért

állt az akkoriban Magyarországon eredeti típusú osztály (részleg), az intenzív medicina létrehozásának élén. Annakidején elhívott, mindent megmutatott – soha nem felejttem el csodálatos lelkét-szívét, ahogy lelkesedett, ahogy az új műszereket megérintette.

A Nyíró Gyula Kórház általános történetéről igen kitűnő közleményt írt *Kapronczay Károly* (Orvosi Hetilap, 1985, 126, 721–722.), az intézmény 100 évét bemutató könyvben pedig fejezetet. E kiadvány *Braun Pál* nevét viseli – személyiségét ismerve nem meglepő, hogy az anyag összegyűjtője, lektora, szerkesztője. A többi belgyógyászati osztály osztályvezető főorvosával együtt állította össze a belgyógyászati osztályok történetét, amelynek végén a vezetők és munkatársaik tudományos munkásságának bibliographiája található. *Braun Pál* könyvei és közleményei címjegyzéke 3 oldalt foglal el.

*Braun Pálról*, végül, néhány személyes megjegyzés. Engem nagyon szeretett, mert a Korányi Klinikán hosszú időn át Vele együtt munkálkodó *Farkas Andor* újpesti, Árpád Kórházi Belgyógyászati Osztályán tanultam. Ugyanott *Lóránd Sándor* szülész-nőgyógyász professzor és *Winter László* sebész osztályvezető főorvos is tanítómesterem lett – ők is *Pali bácsi* jóbaráti köréhez tartoztak. Így tehát soha nem feledkezett meg a szerkesztőségbe való lépésemkor rákérdezni: „Hogy van Sándor bácsi, hogy van Winter Laci?”

Ahogy szokták említeni, *Braun Pálnak* immár égi címe van. Itt a földön azonban mindig emlékezni fogunk Rá, a belgyógyászra, a kardiológusra, a könyv- és lap-szerkesztőre, az Emberre.

Vértés László dr.



## Dr. Bolner Géza (1925–1999)

1999. február 2-án eltávozott körünkől *Bolner Géza dr.* munkatársunk, barátunk. Több mint 40 éven keresztül dolgozott a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Ortopédiai Klinikáján míg csak betegsége nem hagyott már elég erőt, hogy bejöjjön és gondozza betegeit.

Salgótarjánból indult pályája és egy soproni kitérő után, ahol az erdőmérnöki pályára felé vette az irányt 1945-ben a Pázmány Péter Tudományegyetem orvosi karára iratkozott be és 1951-ben végzett. Végzés után az akkori gyakorlat szerint neki is az a sors jutott mint akkor sokaknak, behívták a katonasághoz, ahol csapatorvosként, majd lazarett parancsnokként dolgozott. 1956-ban szerelt le és némi katonás magatartást hozva magával kereste meg helyét a civil életben.

1957-től a Budapesti Ortopéd Klinikán dolgozott tanársegédként, majd adjunktusként. Jól beilleszkedett az akkor még ugyancsak fiatal klinika életébe, elsősorban a gyógyító munkába.

Fokozatosan ő lett a gerincbetegségek, elsősorban a myelographiai vizsgálatok fő szakértője.

Nagy buzgalommal vett részt az oktató munkában is. Igyekezett tapasztalatait átadni mind a medikusoknak, mind a szakorvosjelölteknek.

Precíz szervezői és a kissé „bürokratikus” hajlamának jó teret adott az Országos Ortopédiai Intézet. Mint az intézet munkatársa szorgalmasan járta az ortopédiai osztályokat, gyűjtötte az adatokat, segített a problémák meg-

oldásában. Készítette az általában nem sokra becsült, de fontos statisztikai kimutatásokat. Hosszú ideig ellátta a Pest megyei szakfelügyeletet.

Szívügye volt a Pető Intézettel való együttműködés, 1971-től 1987-ig volt szakkonziliáriusa. Szaktanácsadója volt a Gyógyászati Segédeszközök Gyárának, elősegítette a korszerű eszközök fejlesztését és a betegek színvonalas ellátását.

Aktivitása nyugdíjazása után sem szűnt meg. Nagy türelemmel és szeretettel vett részt az osteoporosis szakrendelésen és nagy empátiával foglalkozott a sok elesett és nyomorúságos állapotban lévő idős beteggel.

Éveken keresztül dolgozott a Szigetszentmiklósi Szakrendelésen és az István Kórházban. Dolgozott mindaddig míg csak betegsége ágyhoz nem kötötte.

Munkája elismeréseként a Munka Érdemrend bronz fokozatát kapta.

Beteg, súlyos betegen igyekezett megkímélni környezetét a részvét érzésétől, próbálta távol tartani a vég gondolatát. Sajátos fanyar humorával próbálta enyhíteni a halál közelségének nyomasztó légkörét.

A halálnak az élettől elválaszthatatlan gondolatát, szükségszerű eljövételét születésünktől hurcoljuk magunkkal. E pillanat Neked most érkezett el.

Emlékedet őrizve búcsúzunk Tőled, nyugodj békében.

*Vízkelety Tibor dr.*



## Dietetika

**A glycaemiás index mintegy meghatározója a serum HDL-cholesterin koncentrációjának.** Frost, G. és mtsai (Dept. of Nutr. and Dietet., Ham-smith Hospitals NHS Trust, London W12 0HS, United Kingdom): Lancet, 1999, 353, 1045–1048.

A glycaemiás index mutatja az egyes szénhidrátok azonos mennyiségének a postprandialis vércukor görbére gyakorolt hatását a tiszta glucose-hoz viszonyítva. A magas indexű (90–120%) szénhidrátok közé tartozik többek között a malátacukor, a főtt burgonya, a gabona- és rizspehely, cola stb. Az alacsony (10–30%) indexűek közé sorolható a fructose, lencse, bab, szójabab, színes főzelékek stb.

A koszorúér-betegségek kialakulása és az étrendi összetevők közötti összefüggés elsősorban a bevitt zsírok vonatkozásában ismert, de már arra is vannak adatok, hogy a magas glycaemiás indexű diéta növeli a koszorúér-betegségek kockázatát. A magas glycaemiás indexű szénhidrátok gyorsabban felszívódnak, magas postprandialis glucose-értékkel és insulinválasszal járnak, csökkentik az insulin-sensitivitást és növelik a koszorúér-betegségek kockázatát. Jogosnak tűnik az a feltevés, hogy az alacsony glycaemiás indexű szénhidrátok elmentésen hatnak mindezen folyamatokra.

A londoni szerzők egy olyan nagyobb létszámú résztvevőn alapuló tanulmány részesei voltak, amely tulajdonképpen 16–64 éves egyének koszorúér-betegségére való fokozott rizikótényezőivel foglalkozott. 1986–1987 között folytak a vizsgálatok 1420 résztvevővel. A diétás, anthropometriás és biokémiai adataikat dolgozták fel azzal az elhatározással, hogy esetleges összefüggéseket derítsenek ki a különböző diétás jellemzők (a szénhidrátok típusa, a glycaemiás index és a zsírbevitel alapján) és a serum HDL-cholesterin koncentrációja között. Minden résztvevőt megkértek arra, hogy 7 napos igen részletes naplót vezessenek táplálkozásukról. Ezeket az adatokat

összevetették egy hivatalos diétás adatanyaggal, s a napló alapján kiszámították egyénre lebontva a diéta szénhidrát összetevőinek glycaemiás indexét. Igyekeztek arra törekedni az étrend előírásánál, hogy a bevitt táplálék energiatartalma, a tápanyag-féleségből származó százalékos összetétele lehetőleg ne térjen el jelentősen a megkívánttól, s arra is ügyeltek, hogy a napi cukor- és keményítőbevitel lehetőleg azonos legyen (100, illetve 129 g átlagosan).

Az eredmények értékelése azt bizonyította, hogy a glycaemiás index szoros összefüggést mutatott, mégpedig negatív értelemben a serum HDL-cholesterin szintjével: az *alacsonyabb glycaemiás indexű szénhidrátok hatására a védőszerepet játszó HDL-cholesterin koncentráció növekedett*. Az étrendben bevitt zsírok és az összcholesterin koncentráció között az összefüggés pozitívnak bizonyult. Úgy tűnik tehát, hogy a diéta glycaemiás indexe jelentősebb előrejelzője a serum HDL-cholesterin koncentrációnak, mint a zsírbevitel.

Iványi János dr.

## Gastroenterologia

**A nem fekélyes dyspepsiás betegek Helicobacter pylori eradikációjának hatástalansága.** Blum, A. L., Talley, N. J., Moráin, C. O. és mtsai (Division of Gastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire Vandois, CH-1011 Lausanne, Svajc): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 1875–1881.

Egyelőre bizonytalan, hogy a H. pylori infectio eradikációja megszünteti-e a nem fekélyes vagy functionális dyspepsiás betegek tüneteit. Ausztria, Kanada, Németország, Izland, Írország, Dél-Afrika és Svédország számos centruma kapcsolódott be a dupla vak, multicentrikus tanulmányba 1995–1997 decembere között. Helicobacter pylori pozitív és dyspepsiás betegeket vizsgáltak. A panaszok az enyhétől a súlyosig terjedő, felső hasi régióra lokalizálódó fájdalom, dyscomfortérzés voltak. Kizárták azokat a betegeket, akiknek az anamnesis-

ben peptikus fekélybetegség vagy gastrooesophagealis reflux szerepelt és a felső endoscopia kóros eltérést mutatott. A betegeket két csoportba sorolták. Az egyik csoport egy héti  $2 \times 20$  mg omeprazolt +  $2 \times 500$  mg Klacidot +  $2 \times 1000$  mg amoxycillint, a másik csoport csak omeprazolt kapott. Ezt követően egy évig ellenőrizték a betegeket (3. és 12. hónapban endoscopia, biopsia, IBT, életminőség vizsgálata). A kezelést sikeresnek tartották, ha a tünetek teljesen megszűntek vagy minimálisra csökkentek.

A random kiválasztott 348 betegből 20-at kizártak, mert H. pylori negatívak voltak, vagy nem vettek részt a kezelésben, ill. nem voltak elérhetőek a vizsgálat folyamán. A fennmaradó 328 betegből azoknál, akik omeprazolt + 2 antibiotikumot kaptak 27,4%-ban, akik csak omeprazolt 20,7%-ban volt sikeres a kezelés (abszolút különbség 6,7%). Tizenkét hónap elteltével az omeprazolt és 2 antibiotikumot kapó csoport betegeinél 75%-ban gyógyult meg a H. pylori indukálta gastritis, a csak omeprazolt kapóknál ez 3%. A H. pylori eradikáció respektív rátája 79%, ill. 2% volt. Az omeprazolt + 2 antibiotikumot kapó csoportban a functionális dyspepsia sikeres kezelési aránya hasonló volt a H. pylori eradikáltak és a továbbra is H. pylori pozitívak között – 26, ill. 31%. A két csoport kezelés utáni életminőségében nem volt szignifikáns eltérés.

A tanulmány szerint a nem fekélyes vagy functionális dyspepsiás betegekben a Helicobacter pylori eradikáció valószínűleg nem enyhíti a tüneteket.

Csörget Tibor dr.

**A panaszokat okozó oesophagealis reflux betegség, mint a nyelőcső adenocarcinoma rizikófaktor.** Lagergren, J., Bergström, R., Lindgren, A., Nyren, O. (Department of Medical Epidemiology, Karolinska Institute, Stockholm, Svédország): N. Engl. J. Med., 1999, 340, 825.

Az elmúlt évtizedekben a nyelőcső és a cardia adenocarcinoma előfordulása jelentős emelkedést mutatott a nyugati világban. A betegség gyako-



ribbá válásának oka nem ismert. Epidemiológiai adatok azt mutatják, hogy a krónikus reflux betegség talaján kialakult, ún. Barrett-oesophagus (a nyelőcső laphámsejtek hengerhámsejtes metapláziája) a nyelőcső adenocarcinoma kialakulásának kockázatát jelentősen megnöveli. Adatok szólnak a reflux oesophagitis és a nyelőcső, ill. a cardia adenocarcinoma összefüggéséről is, jóllehet a reflux megjelenésének diagnosztizálása ezekben a közlésekben bizonytalan.

A skandináv szerzők multicentrikus vizsgálatban értékelték 618 endoszkópos és szövettani vizsgálattal igazolt nyelőcső-, ill. cardiatumoros betegben az anamnesztikus (legalább 5 évvel korábban fenálló) reflux (gyomorégés, savas regurgitáció) tüneteit 820 kontroll esettel összevetve. A *nyelőcső adenocarcinoma* (189 beteg) előfordulása 8-szor gyakoribb volt azokban a betegekben, akikben hente legalább egy alkalommal savas panaszok jelentkeztek. Az éjszakai savas panaszok 11-szeresére növelték a tumor előfordulásának kockázatát. A refluxos tünetek gyakorisága szoros összefüggést mutatott a tumoros kockázattal: minél gyakoribb volt a tünet, annál nagyobb volt a rizikó. Hasonló összefüggést találtak a tünetek fennállásának időtartama és a tumor előfordulása között is. A 189 nyelőcső adenocarcinomás esetből 118 betegben (62%) észleltek Barrett-oesophagust. A savas panaszok gyakorisága nem különbözött a Barrett-oesophagus jelenléte vagy hiánya esetén. A refluxos tünetek megelőző gyógyszeres vagy műtéti kezelése nem változtatta meg érdemben a nyelőcső-tumor kockázatát.

A korábbi refluxos tünetek növelték a *cardia adenocarcinoma* (262 beteg) előfordulásának kockázatát is: 2-szer gyakrabban fordult elő cardia-tumor a refluxos, mint a kontroll csoportban. Hasonló összefüggés mutatkozott a savas panaszok gyakorisága, időtartama estében is, de kisebb mértékben, mint azt a nyelőcső adenocarcinoma esetén észlelték.

A nyelőcső *laphámsejtes carcinomája* (167 beteg) és a megelőző refluxos tünetek fennállása, azok gyakorisága és időtartama között nem volt összefüggés.

A tanulmány nem talált kapcsolatot a reflux tünetei és a betegek neme, életkora, testtömeg indexe, dohányzá-

si és alkoholfogyasztási szokásai között.

A gondosan megtervezett és kivitelezett vizsgálat számos fontos és újszerű megállapítást tett. 1. A gastro-oesophagealis reflux – függetlenül a Barrett-oesophagus jelenlététől vagy hiányától – jelentősen növeli a nyelőcső adenocarcinoma kockázatát. 2. A Barrett-oesophagus gyakori, de nem szükségszerű állomása a nyelőcső adenocarcinoma kifejlődésének. 3. A nyelőcső és a cardia adenocarcinoma a refluxos tünetekkel mutatott eltérő összefüggése alapján – a korábbi ajánlásokkal ellentétben – két különböző betegségnek tartható. 4. A reflux gyógyszeres kezelésével (savcsökkentés!) nem csökkenthető a nyelőcső adenocarcinoma kockázata.

Takács Tamás dr.

## Vírushepatitis

**A hepatitis-C infekció extrahepatikus megnyilvánulásai és összefüggésük a primer Sjögren-szindrómával Svédországban.** Verbaan, H. és mtsai (Div. Gastroenterol. Hepatol., Dept. Med. Lund Univ., Malmö): J. Int. Med., 1999, 245, 127.

A hepatitis-C-vírus (HCV) fertőzés világszerte a krónikus májbetegségek vezető kóroka. A lassú progressziójú, gyakran tünetmentes fertőzést számos immunológiai és extrahepatikus szövődmény kísérheti. Ismert a HCV és cryoglobulinaemia, a 2 típusú autoimmun krónikus aktív hepatitis kapcsolata. A HCV-fertőzés társulhat porphyria cutanea tardával, membránproliferatív glomerulonephritissel is. A HCV-pozitív, kevert cryoglobulinaemiás betegek 15%-ában Sjögren-szindrómát észleltek, vagyis összefüggést a két krónikus, gyulladásos betegség között. HCV-pozitív betegekben végzett alsóajak nyálmirigy szövettani vizsgálat fentieknél is gyakrabban igazolt Sjögren-szindrómára utaló eltéréseket.

A HCV extrahepatikus szövődményei az egyes populációkban genetikai és virális tényezők következtében eltérőek. A szerzők 53 Sjögren-szindrómában szenvedő észak-európai betegen (átlag 60 évesek) és 21 krónikus HCV-fertőzött esetben (átlag életkor

47 év) gyűjtöttek megfigyeléseket. A minden betegen elvégzett májbíopszia eredménye: 12 krónikus perzisztáló hepatitis, 8 krónikus aktív hepatitis, 1 májcirrrosis volt. Korábban egy személy részesült interferon kezelésben.

A Sjögren-szindróma diagnosztikáját egyidejűleg észlelt keratoconjunctivitis sicca és xerostomia esetén állapították meg. A HCV diagnózisát második generációs anti-HCV ELISA teszttel történt. A pozitív esetekben reverz transcriptió eljárással vírus nukleinsav kimutatásra is sor került. Az antitest vizsgálatok közül az antinuclearis, simaizom- és mitochondrium-ellenes antitesteket mérték. A kis nyálmirigyekből nyert bíopsziás anyagban immunhisztokémiai módszerrel határozták meg a HCV-antigéneket.

A Sjögren-szindrómás betegek közül egy esetben mutattak ki cryoglobulint, a HCV-fertőzött csoportból egy esetben sem. Egy Sjögren-szindrómás beteg, kimutatható cryoprecipitatum nélkül, HCV-infekcióban szenvedett.

A 21 HCV-pozitív beteg 67%-ában észleltek keratoconjunctivitis siccát, vagy xerostiomiát, 38%-ban mutattak ki nyál- és könnymirigy eltérést, klinikai tünetei azonban csak 3 betegnek voltak.

HCV-pozitív eseteikben nem észleltek antinuclearis antitesteket. Immunhisztológiai markerek 5 HCV-pozitív beteg kis nyálmirigyében fordultak elő.

Az elmúlt években a HCV-fertőzés immunológiai szövődményeinek szerepe növekedett. Lehetséges, hogy a HCV az autoimmun hepatitisek egyik oki tényezője. A nem szervspecifikus autoantitestek és immunológiai eltérések gyakori előfordulása HCV-fertőzésben szintén e feltételezést erősíti. A HCV-t kísérő cryoglobulinaemia, autoimmun eltérések, szöveti antitestek, autoimmun thyroiditisvel való társulás, kis nyálmirigy laesiók Sjögren-szindrómában is megfigyelhetők. A két kórkép közötti átfedés azonban az észak-európai népességben gyakori. A szerzők HCV-pozitív betegein gyakran találták a nyál- és könnymirigy elváltozásokat. Meglepő viszont HCV-pozitív eseteikben a cryoglobulinaemia hiánya.

Holländer Erzsébet dr.



**A krónikus hepatitis-C kombinált ribavirin-alfa-interferon kezelésének mai helyzete.** Renner, E. L. (Abt. f. Gastroenterol. Universitätsspital, Zürich): Schweiz. med. Wschr., 1999, 129, 8.

Három nagy, randomizált, placebo kontrollált vizsgálat szerint hetente  $3 \times 3$  millió E alfa-interferon (aI) terápia tartós eredményt (a kezelés befejezése után 6 hónappal HCV – RNA negativitás) kétszeresen felülmúlja az aI és napi 1000–1200 mg ribavirin (R) kezelését. Az eredmények jobban tükröződnek a fél éven túli relapsus ráta csökkenésében, mint a primer terápiás eredményben.

A szerző célszerűnek tartja, hogy a 48 hetes kezelést 24 hetes váltsa fel. A kombinált kezelésben részesülő fele válik tartósan HCV-negatívvá.

Egyes vizsgálatok szerint a tartós eredményre prediktív tényezők engednek következtetni. 48 hetes kezelés csak a betegek 20%-ában szükséges. E csoportba tartoznak a 40 évesnél fiatalabb férfiak, 1b genotípusú fertőzések, a kifejezett viraemiával (2 millió/ml feletti víruskópia), továbbá a septális fibrosisnál súlyosabb szövettani lelettel járó megbetegedések. A tartós kezelést nem igénylő betegek 40 évnél idősebbek, nők, 2 vagy 3 genotípusba tartozó fertőzöttek, az enyhe viraemiával járó esetek, s azok, akik nem szenvednek kimutatható májfibrosisban.

Az enyhe viraemiával járó megbetegedésekben nincs különbség a mono-, vagy kombinált terápia eredményében. Amennyiben a felsorolt prediktív faktorok közül 3, vagy kevesebb igazolható, szintén nincs különbség a késői terápiás eredményben.

Mások 48 hétig tartó kezelést tartanak szükségesnek valamennyi 1b genotípusú fertőzésben, a többi genotípusban 24 hetes kezelés is elegendő. A betegek rizikó szerinti csoportosítása a kombinált terápiát kísérő súlyosabb mellékhatások miatt is indokolt. Utóbbiak kétszer gyakoribbak a kombinált, mint az aI monoterápiában részesülő, s a gyógyszerek adagjának csökkentését, a kezelés félbeszakítását tehetik szükségessé. A nem kívánt hatások közül fontosabbak: haemolysis, dyspnoe, pharyngitis, viszketés, bőrkütiés, nausea, alvászavar. A R teratogen,

károsítja a spermiumokat. Alkalmazása során és utána 6 hónapig antikoncepció szükséges.

A kombinált kezeléssel elért jó eredmények tartósságának bizonyítása további vizsgálatokat igényel. A mellékhatások súlyossága, a költségek is megfontolásra, egyéni mérlegelésre késztetnek.

Holländer Erzsébet dr.

## Mikrobiológia és fertőző betegségek

**A facialis bénulással és meningitissel társult Lyme-betegség eredményes kezelése per os adott doxycyclinnel.** Dotevall, L. és Hagberg, L. (Dept. of Infect. Dis., Instit. of Internal Med., Sahlgrenska Univ. Hosp./Östra, S-416 85 Göteborg, Sweden): Clin. Infect. Dis., 1999, 28, 569–574.

Tizenkét év alatt a göteborgi egyetemi kórház fertőző osztályára 120 Lyme-neuroborreliosisos beteget szállítottak be, közülük egy- vagy kétoldali facialis bénulás 38 betegben (32%) fordult elő. Közülük 29 beteget (átlagos életkoruk 50 év) kezeltek prospektív, nem randomizált tanulmány alapján 9–17 napig átlagosan 200–400 mg szájon át adott doxycyclinnel.

A 29 betegből 8-nak volt kétoldali facialis paresis, a betegség átlagosan 23 nappal a kezelésbevitel előtt kezdődött. Mindegyik betegen történt induláskor és később is liquorvizsgálat, melyben a lymphocytaszámot és a fehérjekoncentrációt ellenőrizték, ezeken kívül valamennyi betegen megtörtént a Borrelia elleni IgG és/vagy IgM antitest vizsgálata a betegek serumából és liquorából is. A gyógyszer indikálása során természetesen kitértek az ellenjavallatokra is: 8 évesnél fiatalabbnak, terhesnek, előzetes doxycyclin-allergia ismeretében a szert nem adták. A betegek sorsát 5–108 hónapon (átlag 30 hónap) át nyomon követték.

A kezdettől számítva 6 hónap múlva a betegek 90%-a minden maradványtünet nélkül gyógyult, 3 kétoldali paresissal jelentkező betegen a paresis megmaradt a továbbiakban is, 5-nek 1–12 nappal a terápia indítása után az ellenkező oldalon is kialakult a facialis paresis. 2 cefotaximmal

7 napos kiegészítésre szorult, mindkettőn maradék nélkül gyógyultak.

A betegek többsége a napi  $2 \times 200$  mg doxycyclint jól tűrte, enyhébb gastrointestinalis tünetekről a betegeknek mintegy fele tett említést. Ami a liquorleteket illeti, valamennyi esetben objektív javulást is észleltek a terápia befejeztével. Ezért a szerzőknek az a véleménye, hogy az idegrendszeri tünetekkel szövődött Lyme-betegség kezelésére a szájon át adott doxycyclin hatásos és megfelelő terápia.

Iványi János dr.

## Neurológia

**A demenciák és az Alzheimer-kór gyakorisága és rizikófaktorai (Az EURODEM vizsgálat eredményének összesített elemzése).** Launer, L. J. és mtsai (Erasmus University Medical School, Rotterdam): Neurology, 1999, 52, 78.

Dánia, Franciaország, Hollandia és az Egyesült Királyság részvételével végezték a EURODEM (European Studies of Dementia) vizsgálatot 528, újonnan demenciában megbetegedett részvételével, 2877 személy-év követési idővel.

Az alábbi rizikófaktorokat vizsgálták: nem, iskolai végzettség (elvégzett évek számában), dohányzás (jelenleg-, leszokott-, sohasem dohányzó), eszméletvesztést okozó, súlyos fejsérülés (tekintet nélkül arra, mennyivel előzte meg a demenciát) és az elsőfokú vérrokonok között előforduló demencia.

A vizsgált 528 demens betegből 352 (65%) volt Alzheimer-demencia (AD) típusú. A demenciák és az AD incidenciája a korral meredeken emelkedett (demenciában az incidenciája hányados 65 éves korban: 2,5, 90 év felett: 85,6, AD-ban 65 éves korban: 1,2, 90 év felett: 63,5 volt). Kettő, vagy több elsőfokú rokon demenciája – nem szignifikáns mértékben – növelte az AD gyakoriságát. Nőkben az AD gyakoribbnak bizonyult. Magasabb iskolai végzettség esetén az AD ritkábban fordult elő (az alacsony iskolai végzettség általi kockázatonövekedés csak nők estén volt szignifikáns). A aktív dohányzás szignifikáns mértékben növelte az AD rizikóját. Ezen az sem változtatott, ha kizárták a csoportból



a cardiovascularis és a stroke-os betegeket. A leszokott dohányosok rizikója is nagyobb volt, mint a soha nem dohányzóké. A dohányzás kockázatnővelő hatása férfiakban kifejezettebb volt, de mindkét nemben szignifikáns. A korábbi súlyos *fejtrauma* férfiakban nem szignifikáns mértékben növelte az AD kockázatát.

**Összegzés:** az AD kockázata szignifikánsan fokozott nőkben, alacsony iskolázottság esetén, ill. aktív dohányzóknál.

A tanulmány fontos megállapítása, hogy nőkben a dementia, különösen az AD gyakoribb. A korábbi tanulmányok, melyek a nemek közötti különbségeket vizsgálták, az idősebb korosztályt tekintve alacsony eset-számúak voltak. A *nem* azontúl fontos módosító tényező lehet a többi rizikófaktor tekintetében is. A nembeli különbség okai lehetnek pl. biológiai, túlélésbeli, magatartásbeli eltérések.

Az AD esetén a genetikai fogékony-ságot jelen szerzők kisebbnek találták, mint a korábbi tanulmányok többsége.

A dohányzással kapcsolatban egyértelmű kockázat-növekedést észleltek, ellentétben több tanulmánnyal, akik a dohányzás védő hatását írták le. Jelen szerzők ezt a dohányosok eleve nagyobb mortalitásával magyarázzák (kevesebb dohányzó „éri meg”, hogy demens legyen, hiszen a korral exponenciálisan nő a demencia gyakorisága).

A súlyos fejtraumát tekintve nem kaptak egyértelmű összefüggést, ill. nagy volt a különbség az egyes országokban végzett tanulmányok között, ők ezt a pontatlan kórelőzménnyel hozzák összefüggésbe, gyakran a beteg már nem tud visszaemlékezni, érte-e valaha a fejét sérülés?

Mód Gabriella dr.

**Dohányzás és Parkinson-kór.** Gorell, J. M. és mtsai (Wayne State University, Detroit): *Neurology*, 1999, 52, 115.

Évek óta jelennek meg közlemények arról, hogy a dohányzás milyen hatással van a Parkinson-kór előfordulási gyakoriságára. A legtöbb közlemény szerint dohányzóknál a Parkinson-kór ritkább.

Jelen tanulmány szerzői is kapcsolatot kerestek a dohányzás, valamint

az alkoholfogyasztás és a Parkinson-kór előfordulása között.

A vizsgált személyek Detroit lakosai voltak, a szerzők a Henry Ford Egészségügyi Rendszer adatbázisát használták fel. 50 éves, ill. annál idősebb embereket vizsgáltak nem, rassz, ill. kor szerinti csoportokban. A Parkinson-kórosokat neurológus szakorvos diagnosztizálta. Mind a dohányzást, mind pedig az alkoholfogyasztást tekintve 3–3 csoportot hoztak létre, ill. ezeket kapcsolták össze: nem dohányzó/ivó, mérsékelt dohányzó/ivó, erősen dohányzó/ivó, ill. nem dohányzó/ivó, közelmúltban leszokott (20 éven belül), ill. régen leszokott (20 év) dohányzó/ivó. A soha nem dohányzó/ivó csoport volt a kontroll.

A legkevesbé a jelenleg is dohányzó betegek meg Parkinson-kórban, a leginkább a soha nem dohányzó. A dohányzás mennyiségével kapcsolatban is találtak összefüggést: az erős dohányosok között még kevesebb volt a betegség előfordulása. Az alkoholfogyasztással kapcsolatban nem találtak szignifikáns összefüggést, de úgy tűnik, hogy a nagymértékű ivás csökkenti a dohányzás védő hatását.

A szerzők a korábbi és a saját eredményeik alapján egyértelműen bizonyítottak tekintik azt, hogy a dohányzás védő szerepet tölt be a Parkinson-kór kialakulásával szemben (míg ezt sem az alkoholfogyasztásról, sem a koffeinről nem sikerült igazolni). Inkább az a kérdés, milyen mechanizmus útján jön létre a protektív hatás? Lehetséges, hogy 1. a cigarettafüst egy, vagy több komponense direkt, vagy indirekt neurokémiai hatással van a substantia nigra neuronjaira, vagy gliasejtjeire, csökkentve a károsodást, vagy megelőzve a nigralis neuronok idő előtti pusztulását, ill. 2. a dohányzás megváltoztathatja a különböző endogén neurokémiai vegyületek metabolismát, ill. inaktiválhat különböző exogén, egyébként neurotoxikus vegyületeket.

Bár a cigarettafüst több ezer összetevőből áll, a legtöbb kísérletet mégis a nikotinnal végezték. Állatkísérletekben a nikotin hosszútávú adagolásával a következő hatásokat tudták kimutatni: 1. a mesodiencephalicus pályák részleges féloldali átvágása által provokált sejtvesztéssel szemben

védi a nigralis dopaminerg neuronokat, 2. mérsékli az öregedési folyamat során bekövetkező sejtvesztést. Egeren az 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinnel kiváltott parkinsonizmusban a cigarttafüst által okozott MAO-B (agyi monoamino-oxidáz)-gátlás védő hatásának bizonyult. Humán agyi PET-vizsgálatok is igazolták a dohányfüst MAO-B gátló hatását. Bár az még nem teljesen tisztázott, hogy ez a hatás pontosan hogyan vesz részt a Parkinson-kórban károsodó nigralis neuronok védelmében. [Ref.: *A Parkinson-kór kezelésében elsőként választandó szer, a selegilin is MAO-B gátló hatással rendelkezik.*]

A szerzők bíznak abban, hogy a további kutatások fel fogják fedni a dohányzás által okozott védő hatás biokémiai mechanizmusát, hozzájárulva ezzel a betegség kialakulásának jobb megértéséhez.

Mód Gabriella dr.

**Sebészi beavatkozások kockázatot jelentenek sporadikus Creutzfeldt-Jakob-betegségre.** Collins, S., Law, M. G., Fletcher, A. és mtsai (Department of Pathology, The University of Melbourne, Parkville; The National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, University of New South Wales, St. Vincent's Hospital Medical Centre, Sidney): *Lancet*, 1999, 353, 693–697.

A Creutzfeldt-Jakob-betegség (CJD) 85–90%-a sporadikus, szemben a familiáris és iatrogén esetekkel. Feltételezik, hogy vagy a PrP gén spontán, neuronális szomatikus mutációja, vagy kontamináció vezetne a kórkép kialakulásához. Az ausztrál szerzők a sporadikus esetek kockázati tényezőit mérték fel eset-kontrollált tanulmányban.

Az ausztrál nemzeti CJD regiszterből gyűjtött 241 sporadikus CJD esetet vizsgálták. Patológiailag verifikált volt 151 eset, 90 esetet klinikailag valószínűnek diagnosztizáltak. Kockázati tényezőkre összeállított kérdőívet küldtek a hozzátartozóknak, esetenként konzultáltak a beteg családorvosával. A kontrollokat random telefon interjúval választották ki: 784 kontrollt alkalmaztak, figyelembe véve a kort, nemet, városi vagy vidéki



lakhelyet. A felhívott családban a legidősebb férfit, vagy az adott korcsoporttól függően a legidősebb nőt érték fel interjúra. A kontrollokat szintén kérdezték sebészi beavatkozásokra, kórházi kezelésre, transzfúzióra, transzplantációra, komolyabb fogászati beavatkozásra, egy hónapnál hosszabb külföldi útra, földműves vagy hentes-mészáros munkakörre, demens rokonra.

A statisztikai számításoknál figyelembe vették a kort, nemet, városi vagy vidéki munkahelyet. A legszignifikánsabb rizikófaktor a sebészi beavatkozás volt. A beavatkozások számának növekedésével a kockázat progresszíven emelkedett. Az első beavatkozástól a halálig eltelt átlagos idő 29 év volt. A hosszú időtartam ugyan meglepő, de még az iatrogén transzmisszió között inkubációs idején belül van. Nem találtak kapcsolatot a műtét típusával, kivéve a szöveti transzplantációt, de ezen esetek száma önálló statisztikai értékeléshez kevés volt. Az anatómiai lokalizáció szintén független volt a kockázattól, kivéve a fej, arc, nyak sebészetét, a hysterectomiát és a cataracta sebészetét. A konzervatív kórházi kezelés nem jelentett kockázatot; ez ellentétben áll két korábbi hasonló közleménnyel, amennyiben azonban e két adatsortot metaanalízisben értékelték, a szignifikancia ott is eltűnt.

Szintén rizikófaktorok számítottak a farmon vagy kertészetben való munkakör és a kockázat nőtt az alkalmazás időtartamával. Ennek a háttere nem egyértelmű, főleg, hogy a mészáros munkakör nem jelentett rizikót. Nem találtak összefüggést a vértranszfúzió, a nagyobb fogászati beavatkozások és a CJD között. A korábbi nagy statisztikai analízisekhez hasonlóan demens beteg a közeli környezetben szintén nem számított kockázatnak. Meglepetésre, demens rokon csökkent rizikót jelentett; e protektív hatás ellentétes a korábbi adatokkal. Elképzelhető, hogy a familiáris CJD kizárása miatt olyan eseteket is kizárhattak, ahol a családban más típusú dementia fordult elő, ugyanakkor a kontroll populációban ezen az alapon nem szelektáltak.

Illés Zsolt dr.

## Stroke

**Stroke és alacsony hormontartalmú orális kontraceptívumok használata fiatal nőkben.** Stephen, M. és mtsai (University of Washington, Seattle): Stroke, 1998, 29, 2277.

Bár az  $\leq 50$   $\mu\text{g}$  ösztrogéntartalmú orális kontraceptívumok széles körben hozzáférhetők és kb. 1 évtizede igen elterjedtek az USA-ban, ez idáig viszonylag kevés adat gyűlt össze arról, hogyan hatnak a stroke kockázatára.

A közlemény szerzői 2 tanulmány adatait foglalják össze: az egyiket Észak-, és Dél-Californiában végezték 1991–1994 között, 357 pácienssel (Kaiser Permanente Study), a másikat Washington Állam 3 megyéjében 1991–1995 között, 183 vizsgált személlyel (University of Washington Study).

Általában véve az ischaemiás és haemorrhagiás stroke gyakorisága ázsiaiakban kisebb volt, afro-amerikaiakban, alacsonyabb iskolázottságúakban, hypertóniásokban, aktív dohányosokban, migraine-ben szenvedőkben és postmenopausában pedig nagyobb, mint a kontroll csoportban. A diabetes és az elhízás (BMI 27,3  $\text{kg/m}^2$ ) az ischaemiás stroke gyakoriságát növelte, a rendszeres alkoholfogyasztás pedig a vérzéses stroke-ét. A rendszeres testedzés csökkentette – elsősorban az ischaemiás – stroke előfordulását. Az alacsony hormontartalmú fogamzásgátlót szedőkben a stroke-kockázatot nem találták fokozottnak. Továbbá az ő eredményük szerint a kor, az elhízás és a dohányzás által okozott kockázat-növekedést sem növelte tovább a gyógyszer szedése. Viszont a migraines kórelőzményű nők esetében (tablettaszedés esetén) a stroke valószínűsége megnőtt.

A szerzők megállapítják azt, hogy eredményeik nincsenek összhangban a WHO Európai Szervezete által adott, multinacionális, kontrollált tanulmány adataival. Eszerint ugyanis alacsony hormontartalmú antikoncipienst szedőkben az ischaemiás stroke valószínűsége hányadosa 1,5, a vérzéses stroke-é 1,3. Azontúl további kockázat-növekedést észleltek dohányzók és hypertóniások között.

Több közleményben leírták és a jelen tanulmányban is észlelték, hogy a korábban orális antikoncipienst sze-

dőkben a stroke előfordulása alacsonyabb. Valószínű azonban, hogy nem valódi protektív hatásról van szó, hanem arról, hogy ezek a nők stroke-rizikó szempontjából már egy eleve szelektált, alacsony kockázatú csoportot képviselnek.

Különböző epidemiológiai és klinikai vizsgálatok felvetették, hogy a levonorgestrel-tartalmú tablettát szedőkben az arteriás vascularis betegségek gyakoribbak, mint a norethindrone típusú gesztagéntartalmú szedőkben. Jelen tanulmány ezt az összefüggést csak vérzéses stroke esetén tudta megerősíteni, de felhívják a figyelmet az alacsony esetszámmra.

A dohányzó, ill. hypertóniás nőkben nem észleltek kockázatonövekedést tablettaszedés esetén, de itt is alacsony volt az esetszám (az amerikai nők körében sokkal ritkább a dohányzó, mint Európában!) és mivel az USA női populációjára nézve nincsenek még megnyugtató adatok erre vonatkozóan, ezen gyógyszerek használatának ezek ellenjavallatát képezik.

Összegezve: az alacsony hormontartalmú fogamzásgátlók igen hatékony, reverzibilis kontraceptívumok, szedésükkel egyéb – nem kontraceptív – előnyök is járnak. Jelen tanulmány eredményei azt mutatják, hogy a stroke kockázatát nem növelik (de ez több, elsősorban európai közlemény adataival nem áll összhangban!). A közeljövőben méginkább körvonalazni kell azon nők csoportját, akikben e gyógyszerek szedése fokozott stroke-kockázattal járhat. De a fiatal nők túlnyomó többségében szedésük biztonságosnak mondható, ill. a kontraceptív és non-kontraceptív előnyök felülmúlják a cerebrovasculáris betegségekre vonatkozó esetleges rizikónövekedést.

Mód Gabriella dr.

**Pupillatágulat, mint az arteria carotis communis dissectiójára utaló tünet.** Koennecke, H.-C. és Seyfert, S. (Freie Universität Berlin, Germany): Stroke, 1998, 29, 2653.

A szerzők egy 44 éves nőbeteg esetét ismertetik, akit hypopharynx carcinoma miatt operáltak. A műtét során a daganat által erodált arteria carotis communisból (CCA) masszív vérzés



indult meg, melyet tangenciális ligatúrával láttak el. A műtétet követően a betegnek neurológiai kórjele nem volt. Másnap a jobb pupilla fluktuáló tágulatát észlelték, kettőslátás, fejfájás nem volt. Majd a jobb pupilla 9 mm-tágon fixálttá vált. A bal oldali pupillareakciók megtartottak voltak. Tizenkét óra múlva már komplett jobb oldali oculomotorius paresis alakult ki, bal oldali homonim hemianopiával és bal oldali enyhe fokú facio-brachialis paresissel. Koponya CT negatív volt, az angiographia jobb oldali CCA occlusiót igazolt a bifurcatio alatt 2 cm-rel. A jobb arteria cerebri media az art. communicans anterior felől telődött, a jobb art. carotis interna (ICA) lassan, anterograd telődött a jobb art. carotis externa (ECA), az art. vertebralis és a jobb art. cerebri posterior collateralisaiból. A sebészi feltárás során a jobb oldali CCA-nak a ligatura magasságában bekövetkező, occlusiót okozó intima dissectiója volt észlelhető. Az eret saphena grafttal rekonstruálták és a nyaki tumor-eltávolító műtétet befejezték.

A műtétet követően a bal oldali hemiparesis teljesen megszűnt, de a jobb pupilla 6 mm-re tágultan fixált maradt, ill. az oculomotorius paresis is fennállt. A koponya MRI nem mutatott focalis laesiót sem a jobb féltekében, sem a felső agytörzsben. A jobb oldali oculomotorius paresis 5 hét alatt teljesen megszűnt. (Jobb oldalon Horner-syndroma alakult ki, vsz. a nyaki tumor dissectiója következtében.)

A bemutatott esetben a tág pupilla volt az egyetlen tünet, mely a fenyegető agyi ischaemiára utalt és megelőzte a később kialakult bo-i hemitüneteket és komplett jo-i oculomotorius paresist.

A III., IV. és VI. agyideg izolált, vagy együttes paresise 3%-nál kisebb gyakorisággal fordul elő ICA dissectióban, ugyanis leggyakrabban az oculosympathicus rostok bénulása következik be, mely viszont pupilla-szűkülettel jár. A szerzők tudomása szerint eddig még egy közlemény sem számolt be CCA dissectio következtében kialakult izolált oculomotorius paresisről.

Carotis dissectio esetén hemodinamikai zavar, ill. embolizáció is szerepet játszhat az idegtörzs ischaemiájában. A nervus oculomotorius vérellátását az art. basilaris ágai biztosítják:

a subarachnoidealis szakasz az a. cerebri posteriorból és az a. communicans posteriorból, a cavernosus szakasz az infero-lateralis törzsből, az extraduralis és az orbitalis szakasz pedig az art. ophtalmicából kap vért. Az ICA occlusiója során észlelt pupilarendellenesség emellett még összefügghet a ganglion ciliare, ill. az iris ischaemiájával is.

Diabetesesekben gyakran észlelhető tünet a fájdalommal járó oculomotorius paresis, melynek oka vsz. az ideg cavernosus szakaszán, microangiopathia következtében kialakult, körülírt demyelinisatio. [Ref.: A nervus trigeminus cavernosus szakaszának hasonló mechanizmus révén kialakuló demyelinisatioja okozza a fájdalmat.] Ezzel szemben macrovascularis ok (mint pl. a jelen esetben) inkább diffúz ideg-ischaemiát okoz – ez esetben fájdalom nem észlelhető.

Végezetül tehát: a féloldali pupillatágulat a nervus oculomotorius ischaemiáját, ezzel együtt fenyegető cerebriális ischaemiát jelezhet. A periorbitalis fájdalom hiánya segíthet elkülöníteni a tünet macrovascularis okát a (pl. diabeteses eredetű) microvascularis eredettől.

Mód Gabriella dr.

## Psychiatria

**Izomfájdalom testgyakorlás után.** Nielsen, C. és mtsa (Cleveland Clinic Foundation, Cleveland): Lancet, 1999, 353, 1062.

41 éves nő előző napi 4 mérföldes gyaloglás után reggel erős izomfájdalomra ébredt. Ibuprofen nem enyhítette. A vizsgálatkor a comb és biceps izmaiban diffúz érzékenységet jelzett. Paracetamolt javasoltak co-deinnel. Két nap múlva a fájdalom mellé szimmetrikus izomgyengeség is csatlakozott.

A laboratóriumi adatai: a K 1,1 mmol/l, Ca 1,9 mmol/l, Mg 0,57 mmol/l, Hb 11,9 g/dl, MCV 77 fl, albumin 3,5 g/dl, laktát dehidrogenase 748 U/l, CK 13,182 U/l. A vizeletében myoglobint mutattak ki és csak 3,8 mmol/l volt a kálium. A diagnózis: rhabdomyolysis és hypokalaemia. Iv. hidrátalták, az elektrolitokat pótolták.

A férjtől megtudták, hogy a beteg főleg sajt szendvicseket fogyaszt. Nem

eszik gyümölcsöt, főzeléket és húsféléket. A pszichiatriai konzultáció nem talált kifejezett anorexia vagy bulimia nervosát.

Fél év múlva egynapos gyengeségi panaszokkal jelentkezett ismét. A K 1,1 mmol/l, a CK normális. Az EKG AV-blockot jelzett. Kiderült, hogy hashajtókkal él. Gyógyszerelés után bulimia nervosájának kezelése végett pszichiatriai osztályra vitték. Újabb fél éves normálisabb étrend után a szérum K szabályos.

Rhabdomyolysist okozhat trauma (crush syndrome) és hypokalaemiához társulva diuretikum, édesgyökér és hashajtók túlzott használata, coeliakia, hasmenés, anorexia nervosa/bulimia.

A hypokalaemia kiváltotta szekunder rhabdomyolysis elsődleges mechanizmusa: az izomsejtek összehúzódásakor K szabadul ki, amely a környező arteriolákat kitágítja. Hypokalaemia esetén elégtelen a K- okozta ér dilatáció, amely az izomban ischaemiát vált ki.

Betegünknel a hashajtó-abusus hypokalaemiát, majd rhabdomyolysist hozott létre, amelyhez hozzájárult az erőltetett testmozgás. Az eset felhívja a figyelmet az étkezési szokások felkutatásának a fontosságára.

Kollár Lajos dr.

## Szemészet

**A congenitalis és kisgyermekkori cataracta diagnózisának országos keresztmetszeti tanulmányozása az Egyesült Királyságban, a gyermekkor szűrés és gondozás szerepe.** Rahi, J. S., Dezateux, C. (Dept. of Epidemiology and Public Health, Institute of Child Health, London, WC1N 1EH, Anglia): BMJ, 1999, 318, 362–365.

A közlemény a 15 éves vagy ennél fiatalabb, Angliában született congenitalis és infantilis cataractás gyermekek adatait foglalja össze, akiknek betegsége 1995. október és 1996. szeptember között került felfedezésre. A kisgyermekkori cataracta egyike az elkerülhető látáscsökkenésnek – ez a hályog eltávolításának technikai fejlődése folytán egyre nyilvánvalóbb. A látáscsökkenést a későn végzett hályogkivonás okozta ún. deprivációs tompalátás okozza. A jelentős látás-



romlást okozó, totális cataractát három hónapos korig meg kell operálni, ezért nagyon fontos a cataracta korai felismerése.

Angliában az újszülöttek és csecsemők vizsgálatát a Gyermekgyógyász és Gyermkegészségügyi Királyi Társaság és a Szemorvosok Királyi Társasága ajánlja, eszerint újszülött korban a szem megtekintése és a pupillaris vörös reflex kiváltása javasolt, ezeket a vizsgálatokat 6–8 hetes korban meg kell ismételni, ekkor a látási funkcióról és az esetleges kancsalság jelenlétéről is meg kell győződni. Az 1960-as évektől az újszülöttek vizsgálatába beletartozik a szemek vizsgálata is, ennek hatóságáról nincsenek adatok. Jelen összefoglalóba bevették a gyermekgyógyászok által szolgáltatott adatokat is. A kiküldött kérdőívek – többek között – a következő kérdéseket tartalmazták: ki fedezte fel a szemészeti rendellenességet, milyen életkorban, mikor került a kisgyermek szemorvoshoz a szürkehályog miatt, az egy- vagy kétoldali volt-e. A 12 hónapos időszak alatt 248 gyermek (118 lány) került újonnan felfedezett szürkehályog miatt regisztrálásra, 95%-uk szemészeti, 36%-uk gyermekgyógyászati kérdőív alapján. 66%-ukban kétoldali cataracta volt. Egyhónapos korban 51%-uknál gyanítottak szemészeti eltérést, de csak 36%-ukat vizsgálta szemorvos. Ez utóbbi szám 57%-ra emelkedett 3 hónapos korban. 33%-ukat egy éves korig nem látta szemész. A cataracta felismerését elősegítette, ha egyéb szemészeti vagy általános fejlődési rendellenesség is volt, így nagyrésztük nem szemész által került felfedezésre és jutott el szemészeti vizsgálatra. A fenti ajánlások ellenére egyéves kor előtt 29%-ban a cataracta nem derült ki. Háromhónapos korban történő szűrés fontosnak tűnik, mert nem szemész által 47%-uk felismerésre került, 57%-ukat pedig szemész diagnosztizálta.

A vizsgálat tanulsága, hogy a gyermekgyógyászok és leendő gyermekgyógyászok figyelmét fel kell hívni erre a kórképre. Ezenkívül fontos, hogy olyan esetekben, amikor szemészeti elváltozás fokozott veszélyt áll fenn, a tünetmentes kisgyermeket is lássa szemész, valamint a szülőket is fel kell világosítani a kancsalság, csökkent látás, nystagmus esetén a szemészeti vizsgálat fontosságára. A sze-

mészeti szűrés, a gyermekgyógyászok oktatása, a szülők figyelmének felkeltése széles körben állami feladat.

[Ref.: Magyarországon a következő gondozási folyamat ajánlásának kidolgozása van kilakulóban: gyermekorvosi szűrés 0–3 hónapos korban (ekkor főként a retinopathia prematurorumra, retinoblastomára, fejlődési rendellenességekre, cataractára, veleszületett glaukómára kell figyelni és ezeket az eseteket szemorvoshoz küldeni – 1–1,5 éves korban ehhez még a kancsalságot, rövidlátást, nystagmust, szemizombénulást kell hozzátennünk, mint már a szemorvos által felfedezendő szemelváltozásokat), bölcsődei kor előtt, 2–2,5 éves kor előtt szintén szemorvosi szűrés.

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása 1996. éves végleges adatai szerint 2369 rendellenességgel született újszülött volt abban az évben – ez 2,25% előfordulást jelentett. Ezek közül 5 congenitalis cataracta és lencse rendellenesség fordult elő, ami 0,005%-ot jelentett, ez minden bizonnyal alábecsült adat.]

Follman Piroska dr.

## Urológia

**A hererák kockázata szubfertilis férfiakban: eset-kontrollált tanulmány.** Moller, H., Skakkebaek, N. E. (Centre for Research and Social Statistics, Danish National Research Foundation, Koppenhága, Dánia): BMJ, 1999, 318, 559–562.

Feltételezések szerint prenatális etiológiai tényezők is szerepet játszanak a hererák kialakulásában. A fejlődő embrió ér és a normális hormonális egyensúlyt megbontó ágenseknek a hererák mellett a férfi szubfertilitás kockázati tényezőiként is jelentőségük van. A férfi szubfertilitás és a hererák közötti összefüggést tanulmányozták a dán kutatók.

A tanulmány beteganyagát a Dán Ráknyilvántartásban az 1916–1970 között született férfiak körében 1986–1988 között dokumentált 698 hererákos eset közül 514 beteg adta. Ezek megoszlása a szövettan szerint: 262 seminoma, 239 non-seminoma és 13 egyéb heredaganat volt. Kontrollként 720 férfit választottak ki, akik a kormegoszlás tekintetében megfeleltek a vizsgált betegcsoportnak.

A tanulmányban résztvevőket telefonon keresték meg és kérdezték ki gyermekeik számáról, szexuális szokásaikról, házasságukról, iskolázottságukról, betegségeikről. A kontroll csoportba választott férfiakhoz a vizsgált csoporthoz hasonló megoszlást mutató „diagnózis időpontját” rendeltek véletlenszerűen.

Minden férfi esetében kiszámították a relatív fertilitást, melyet az egyes korosztályokban a kontroll csoport férfainak átlagos gyermekszámához képest állapítottak meg. Ennek alapján alacsony, normális és magas fertilitású csoportokat hoztak létre, melyekben a vizsgált alanyok gyermekeinek száma alacsonyabb, megegyező vagy magasabb volt az átlagnál.

Mindezek alapján a tanulmány szerzői a következő eredményre jutottak: azon férfiaknál, akiknek gyermekük van, illetve teherbe ejtettek nőt, szignifikánsan csökkent a hererák előfordulásának kockázata és ez a csökkenés a gyermekek számának emelkedésével kifejezettebb volt.

Az alacsony fertilitású férfiak esetében a hererák előfordulása kétszeres az adott korosztályban átlagos gyermekszámú kontrollokhoz képest. A magas relatív fertilitás azonban nem mutatta a hererák kockázatának csökkenését.

Az eredmények nem mutattak eltérést a seminoma és non-seminoma tekintetében. Hasonló eredményt adott, ha azon eseteket kizárták a tanulmányból, akiknél ismert kockázati tényezők, pl. rejtett heréjűség vagy hereatrófia előfordult. A hererákos és a kontroll csoport között szignifikáns eltérést csak abban figyeltek meg, hogy a daganatos betegcsoportban magasabb volt az átlagéletkor az első szexuális kapcsolat idején.

A szerzők megjegyzik, hogy a relatív fertilitás nem a legmegfelelőbb eszköz a szubfertilitás mérésére, hiszen gyermektelenség, illetve az alacsony gyermekszám nem feltétlenül mutatja a nemzési képességet. Direkt fertilitásmérés (pl. spermaanalízis) nem történt. Ennek alapján feltételezik, hogy a valódi összefüggés a szubfertilitás és a hererák között még kifejezettebb. A megfigyelt összefüggés magyarázata lehet, hogy a szubfertilitás és a hererák okai között azonos tényezők is szerepelnek, melyek prenatálisan hatnak.

Fazakas Zsolt dr.



**A korai prosztaták kezelésének dilemmái: bizonyosság és kérdőíves felmérés az urológusok körében Angliában.** Donovan, J. L., Frankel, S. J., Faulkner, A. és mtsai (Dept. of Social Medicine, University of Bristol, Canyuge Hall., Bristol, B58 2PR, Anglia): BMJ, 1999, 318, 299–300.

A korai stádiumú prostata carcinoma kezelése régóta vitatott téma. A lakosság széles körű szűrésének eredményeként egyre több ilyen esettel találkozunk, amely kezelésének 3 fő irányt jelölhetünk meg: a radikális prostatectomiát, a radiotherapiát és a konzervatív vagy gyógyszeres kezelést.

Randomizált vizsgálatok eredménye tízéves túlélés viszonylatában jónak mondható, a legjobb 85–90%-kal a radikális prostatectomia, 65–90%-ban a sugárkezelés és 70–90%-kal a konzervatív kezelés után.

Radikális kezelést követő eredményesség mellett meg kell említeni a magasabb fokú vizeletcsepegést, 20–80%-ban az impotenciát, míg radiotherapia után 36%-ban találtak környező szervi károsodást, 10%-ban incontinenciát, és 40%-ban impotenciát. Konzervatív kezelésnél a hormonterápia alkalmazásakor számoltak be tünetekről.

Angliában 244 praktizáló urológusnál kérdőíves felmérést végeztek, hogy a különböző paraméterű korai prosztatát hogyan kezelné?

Az urológusok 60%-a választott, átlagosan 14,1 éve praktizáltak, 130 kezelt közülük 100-nál több beteget, 98 vett részt radikális műtétben és 12 (14%) végzett 20-nál több ilyen operációt évente.

Abban, a közleményben szereplő felosztásban, amely radikális kezelésnek tekinti a prostatectomiát és a sugárkezelést, az urológusok döntő része 70 év alatt ezt a kezelést preferálta, függetlenül a PSA és a szövettani differenciáltsági foktól. Radikális prostatectomiát fiatalabb betegnél (55 év), radiotherapiát 69 évesnél helyeztek előtérbe. A megkérdezett angol urológusok jórésze a megfigyelésen, ill. a hormonkezelésen alapuló konzervatív kezelést idősebb (75 éves) betegnél választotta volna lokalizált PCA esetén.

A közlemény kommentárja vitába száll az állásponttal, hogy korai prosztaták esetén 70 év alatt radikális kezelés lenne indokolt és amely-

nek alapján Angliában 1999/1991 és 1994/1995 között csaknem minden évben megduplázódott a radikális prostatectomiák száma.

A túlélési adatok és az életminőség középpontba helyezésével mihamarabb olyan randomizációt sürget, amely a lokalizált prostata carcinomák kezelési dilemmájának más megközelítést adhatna.

[Ref.: Az öröndetesen egyre gyakoribb prosztataszűrés kapcsán Magyarországon is szaporodnak a korai stádiumban felfedezett prosztaták esetek, bár a betegek többségét továbbra is az előrehaladott stádiumban diagnosztizáltak teszik ki. Hazánkban a radiotherapiának a korszerű készülékek száma, a radikális műtéteknek az ilyen beavatkozást végző centrumok elfoglaltsága és finanszírozása szab határt. Annak eldöntésében, hogy melyik korai stádiumú prostata carcinoma igényel radikális terápiát, a molekulárbiológiai paraméterek (p53, Ki 67, BCL<sub>2</sub>, DNA analysis, ösztrogén-receptor) segíthetnek.

Ezen kiegészítő vizsgálatok száma szinte napról napra gyarapodik, és reményeink szerint nemcsak a fejlettebb egészségügyi struktúrájú országokban hanem hazánkban is egyre gyakrabban használt eljárássá válnak.]

Szűcs Miklós dr.

## Traumatológia

**A fel nem ismert „bántalmazásos koponyatraumák” eseteinek analízise.** Jenny, C., Hymel, K. P., Ritzen, A. (Hasbro Children's Hospital, MOC-140, 593 Eddy St., Providence, RI 02903, USA): JAMA, 1999, 281, 621–626.

A szerzők a „Bántalmazásos Koponyatrauma” (BKT) fogalmat, mint integráló címszót használva, a gyermekbántalmazások egyik veszélyes formáját tárgyalják dolgozatukban. A BTK fogalmába a „megrázott gyermek szindrómá”-ba foglalt sérüléstípusokon túl beveszik az összes akaratlagos, mások által okozott kisgyermekkorú koponyasérülést és károsodást, függetlenül attól, hogy az ütés, rázás azonos időben vagy térben és időben egymástól elválasztva történt.

A jelenséget 3 év alatti csecsemőkön és kisgyermeken a Denver-Colo-i Gyermekkorházban (University of Colorado School of Medicine Colorado, Wyoming, Montana, Nebraska) tanulmányozták. A munkacsoport retrospektív áttekintéssel az 1990. 01. 01. és 1995. 12. 31. között kezelt gyermekek dokumentációját dolgozta fel. A vizsgálat célját a fel nem ismert esetek kiszűrése képezte. A kérdésfelvetés az volt: milyen gyakran vesztett el a BKT diagnózis az első vizsgálatkor a bántalmazott, koponyasérültnek bizonyult gyermekeken és melyek voltak azok a tényezők, amelyek a helyes diagnózis felállítását akadályozóan befolyásolták.

A vizsgálatba bevont gyermekek kórtörténetét és dokumentációját a „Gyermek Óvó és Segítő Csoport” (GYOS-csoport), mint multidiszciplináris kutatócsoport értékelte. A kutatócsoportot olyan gyermekgyógyász vezette, akinek érdeklődési centrumában a gyermekbántalmazás állt, a résztvevő csoporttagok pedig szociális munkások, nővérek, pszichológusok, gyermekpszichiáterek, és ügyvédek voltak. A csoport megtárgyalt minden olyan esetet, ahol a gyermekbántalmazás gyanúja felmerült. A bizottság a vizsgálódás eredményeképp megerősítette, vagy kizárta a gyermekbántalmazás gyanúját.

A BKT diagnózis felállítását az alábbi – előre definiált – tényezők meglétére alapozták:

1. A gondozó bevallotta az akaratlagosan okozott sérülést.

2. Eltérő, vagy nem megfelelő történet megadása.

3. Megmagyarázatlan társsérülések jelenléte (törés, vagy intraabdominális sérülés)

4. Késedelem a segélykérésben, vagy a vizsgálatra való jelentkezésben.

A BKT diagnózis felállítását akkor nyilvánították elveszettnek és az állapotot nem felismertnek, ha az orvosi dokumentáció és a radiológiai vizsgálatok összevetése megerősítette az alábbi – hasonlóan előzetesen megállapított – kritériumokat.

1. A BKT diagnózis felállítása előtt a gyermek már átesett egy, vagy több orvosi vizsgálaton olyan nem specifikus klinikai tünetekkel (visszatérő hányás, ingerlékenység, koponya-, arc-, koponya-sérülés, megváltozott értelmi



status, a normálistól eltérő légzési állapot, rohamok), amelyek koponyatraumára utalhattak.

2. A fenti jelek, vagy egyedi jel orvosi értékelése nem vezetett a BKT diagnózis felállítására.

3. Ezeken túl akkor, ha az alábbi történések közül egy, vagy több bekövetkezhetett.

a) A gyermek klinikailag javult, de később olyan akut trauma igazolódott, amely bántalmazásnak bizonyult és a képpalkotó eljárások régi koponyasérülést, vagy más új sérülést igazoltak.

b) Az alatt az idő alatt, amíg a koponyatrauma felismerésre került, a gyermek lényegileg változatlan állapotot, a klinikai jelek azonban rosszabbodást mutattak. Ezekben az esetekben a koponyai képpalkotó vizsgálat rendre feltárta a traumás károsodást és a bántalmazottság is mindig igazolódott.

c) Az a személy, aki létrehozta a sérülést, később bevallotta a gyermek bántalmazását. A bántalmazás ilyenkor csak röviddel előzte meg a nem specifikus klinikai jelek fellépését és az eltelt idő minden esetben meg egyezett a képpalkotó eljárással dokumentált koponyasérülés feltételezett keletkezési idejével.

Ha a fenti tényezők nem voltak jelen, az esetet a bizottság mint felismert dokumentálta.

Azokat a gyermekeket, akik a diagnosztikus késés alatt új sérüléseket szenvedtek el, a GYOS-csoport újrasérülteknek minősítette.

Azok a gyermekek, akiknél a vizsgáló a dokumentációból a mások által okozott koponyasérülés után: abnormális koponyanövekedést, vizszatérő rohamokat, pszichomotoros késést, krónikus vérszegénységet, hányást súlyvesztést, vagy érzéskiesést olvastak ki, olyan minősítést kaptak, hogy ők a BKT orvosi komplikációjával rendelkeznek.

A GYOS-csoport koponyasérülés gyanújával összesen 232 gyermeket vizsgált. 95 gyermek nem felelt meg a tanulmányba való bekerülési kritériumoknak, így 173 gyermek bizonyult olyannak, akiknél a BKT diagnózis alkalmazható volt. Ezen gyermekek átlagéletkora 247 nap (10 nap-tól 2,9 év) volt, közülük 95 fiú (55%) és 78 (45%) lány volt.

A 173 gyermekéből 54-nél (31,2%) nem ismerték fel a BKT-t.

Ezeknél a sérülteknél a trauma felismerése előtti átlagos vizitszám 2,8 (2–9 vizit) volt. Az első vizit és a trauma felismerése közötti átlagos idő 7 nap (0–189 nap) volt. Megállapítható, hogy azok a betegek, akiknél a traumát nem ismerték fel, lényegesen fiatalabbak voltak, mint azok, akiknél az első vizsgálat a diagnózist már biztosította (nem felismerteknél az átlagéletkor 180 nap, a felismerteknél 278 nap volt). A faji hovatartozás szerint több BKT került felismerésre a kisebbség körében, mint a fehéreké (nem felismert eset fehéreké 37,4%, kisebbségieké 19%). Ép családoknál is nagyobb valószínűséggel vesztett el a BKT diagnózis, mint a csonkáknál (40,2%/18,7%).

A kifejezett tüneteket mutató gyermekeken a helyes diagnózis gyakrabban került megállapításra, mint a rejtett, vagy átlagos tüneteket mutatókon.

Ha az első vizitnél a gyermek komatózus, légzése zavart, vagy rohama volt, és az arcán/fején zúzódást láttak, a BKT diagnózis felállítása biztonságosabban történt, mint azoknál, akiknél csak irritabilitást, vagy hányást tapasztaltak. Ezek ugyanis olyan általános jelek, amelyek koponyatraumára is utalhatnak, de a kisgyermekeken igen sok más betegségben is előfordulnak.

Az analízisben 9 olyan faktort definiáltak, amelyek szignifikánsnak bizonyultak a helyes diagnózis felállításának elvételében. Ezek a faktorok a következők:

1. Életkor: fiatalabb mint 6 hónap. 2. Kisebbségi hovatartozás. 3. Szülők nem élnek együtt. 4. Koponya/arc-sérülés. 5. Roham. 6. Csökkent értelmi állapot. 7. Károsodott légzés. 8. Hányás. 9. Irritabilitás.

Az a négy tényező, amely az első vizitkor a helyes diagnózis felállítását a legjobban segítette: 1. Az abnormális légzési állapot. 2. A jelenlévő roham. 3. A koponya/arc-koponya sérülése és a 4. szülők nem élnek együtt.

Ha a négy faktor közül egyik sem volt jelen, akkor a BKT diagnózis helyes felállításának valószínűsége is minimális volt.

A 173 gyermekből az elszenvedett koponyasérülés miatt 25 (14,5%) halt meg. A felismert csoportban a halálozási arány 16,8%, a fel nem ismert csoportban csak 9,3% volt.

A vizsgálatot végzők azt is feltételezik, hogy a meghalt 5 nem felismert gyermekből a diagnózis időben történő – lehetőség szerinti első felismeréskor – 4 gyermek megmenthető lett volna.

A nem felismert BKT esetekben a sérültek 27,8%-a mutatott újrasérülésszerű jeleket és 40,7%-nál találtak olyan elváltozásokat, amelyek a definíció szerint orvosi komplikációként voltak értékelendők.

A radiológiai konzílium hét esetben vezetett a helyes diagnózis felállításának elvételéhez.

A szerzők szerint a BKT diagnózis felállítását az alábbi 4 tényező következetes alkalmazásával lehet elősegíteni:

1. A vizsgáló orvos legyen éber, ha nem specifikus szimptomákat mutató gyermek fején, vagy arcán horzsolást, vagy zúzódást lát. (A járni még nem tudó gyermek szinte képtelen önmagát megsérteni.)

2. Ha kisgyermeket vizsgálunk és az olyan nem specifikus jeleket mutat, mint a hányás, a láz, vagy az irritabilitás, a differenciáldiagnosztikában gondoljunk koponyatraumára is. Végezzünk gondos, a gyermek feje búbjától a sarkáig terjedő vizsgálatot, tapintsuk a kutacsokat, mérjük a fej körfogatát, és keressük az esetleges sérülés jeleit.

3. Ha szepszis gyanú miatt agyvíz vizsgálatot végzünk: a xanthochrom liquort régi koponyasérülés miatti vérzés jeleként is értékelhetjük.

4. Gyermekevizsgálatban járatos radiológus konzultációját kérjük.

Ezek mellett szükség szerint alkalmazzuk a pupillatágításos szemfenékvizsgálatokat, a retinaleválás megállapítására (a bántalmazott gyermekeken ez gyakran fordul elő) és kérjük egyéb laborvizsgálatokat is (vér-agy gát funkció vizsgálata kreatin kinázal, protrombin- és partialis thromboplastinidő vizsgálat).

A szerzők szerint, ha a vizsgáló orvos követi a fenti ajánlásokat, úgy nagyobb biztonsággal tudja felállítani, mint elvéteni a BKT diagnózisát. Akkor azonban, ha az első vizsgálatkor, vagy az azt követő vizitekkel, a vizsgáló a nem specifikus tünetekre koncentrálni és nem is gondol a sérülésszerű mechanizmus lehetőségére, a tévedés szinte biztosra vehető és a BKT diagnózis elvétele is nagy valószínűséggel be fog következni.



[Ref.: Újra igazolódott a tétel, hogy az orvos csak azt a betegséget tudja diagnosztizálni, amelyre a vizsgálat alatt gondolt.]

Sándor László dr.

## Tüdőgyógyászat

**A légiós betegség klinikai, járványtani és népegészségügyi vonatkozásai.** Breiman, R. F. és mtsa (National Vaccine Program Office, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, Building 1, Room B-72, MS A-11, Atlanta, GA 30333, USA): Semin. Respir. Infect., 1998, 13, 84–89.

A légiós betegséget (1. b.) ritkán diagnosztizálják a napi rutinban annak ellenére, hogy az USA-ban a területen szerzett pneumoniák 1–5%-át Legionella (L.) okozza. A 1. b. incidenciája a különböző területeken jelentős eltérést mutat. A L. által okozott pneumonia prognózisa elsősorban a beteg általános egészségi állapotától függ. A halálozás 5–30% között van, az idősök és az immunsupprimáltak mortalitása a legmagasabb.

A 1. b. bakteriális pneumonia, tehát egyéb szisztémás dysfunctiók (máj, vese, központi idegrendszer) kísérhetik. Kizárólag L. pneumoniára jellemző klinikai tünet nincs.

A diagnózis meghatározására a köpet tenyésztését és a vizeletből történő antigén-meghatározást alkalmazzák a leggyakrabban. Mindkét vizsgálat specifikitása közel 100%. A köpettenyésztés szenzitivitása 50, a antigén-meghatározásé az 1. szerocsoportba tartozó L. esetében 60–80%, egyéb L. törzsek kimutatására azonban nem alkalmas. Az általánosan használt szerológiai vizsgálatok az előbbieknél kevésbé specifikusak, illetve különleges gyakorlatot követelő (DFA), vagy még nem hozzáférhető vizsgálatok (PCR).

Az ajánlott standard kezelés az iv. erythromycin (2–4 g/nap), esetleg rifampinnal kiegészítve. Az újabb makrolidok, kinolonok, doxycyclin és a trimethoprim-sulfamethoxazol is hatékonyak, de a standard és az alternatív kezelések hatékonyságának tudományos értékű összehasonlítása még nem történt meg.

A L. környezeti patogén, emberről emberre nem terjed. A fertőzés forrá-

sa lehet minden olyan eszköz, amely respirálható méretű (1–5 µ) aerosolt produkál. Az alveolusokba került L.-t a makrofágok fagocitálják, ezután a kórokozó intracellulárisan szaporodni kezd és elpusztítja a makrofágot. Így kiszabadulva egyéb sejteket is károsít, valamint toxikus anyagok szekréciója következtében helyi és szisztémás klinikai tüneteket okoz.

A 1. b. általában sporadikusan észlelhető, de járványok is előfordulhatnak. Ez utóbbi esetben – különösen kórházi járvány esetén – sürgős intézkedésre van szükség.

Az intenzív kutatások ellenére a 1. b. epidemiológiájának és patofiziológiájának számos tisztázatlan része van. Meg kellene határozni azokat a körülményeket, amelyek a fertőzés terjedésének a valószínűségét növelik, valamint azt a populációt, ahol a megbetegedés rizikója nagy. Olyan technikai berendezéseket/eszközöket kell tervezni, amelyek a fertőzés terjedésének a lehetőségét csökkentik. A helyi járványtani viszonyok ismerete és publikálása a klinikai diagnózis pontosságát segítheti.

Károlyi Alice dr.

**A légiós betegség radiológiai megjelenése.** Coletta, S. F. és mtsa (So. Nassau Internal Medicine Assoc., 155 W. Merrick Rd, Freeport, NY, 11520): Semin. Respir. Infect., 1998, 13, 109–115.

A Legionella (L.) infekció következtében kialakuló tüdőgyulladás radiológiai megjelenési formáit sokan vizsgálták, de kizárólag erre a fertőzésre specifikus rtg.-jelet nem találtak. A radiomorfológiai kép igen változatos és egyúttal gyorsan változó is. A rtg.-árnyék általában a fertőzés után 2–10 nappal alakul ki. Kezdetben leggyakrabban rosszul határolt alveoláris infiltrátum látható, melyet hilusi nyirokcsomó-megnagyobbodás és mellkasi folyadék kísérhet. A pulmonalis elváltozás megfelelő antibiotikus kezelés és klinikai regressio szokatlanul későn indul meg és több hónapig elhúzódhat, de reziduális elváltozás csak ritkán marad vissza.

A L. fertőzésre jellemző rtg.-kép hiánya miatt immun-supprimáltak – elsősorban szervtranszplantált és steroiddal kezelt – pulmonalis infiltrá-

tuma esetén, az elkülönítő kórisme során erre a lehetőségre is gondolni kell.

Károlyi Alice dr.

**A légiós betegség klinikuma.** Cunha, B. A. (Infectious Disease Division, Winthrop-University Hospital, Mineola, NY 11501, USA): Semin. Respir. Infect., 1998, 13, 116–127.

A légiós betegség (1. b.) szisztémás fertőző betegség, amely elsődlegesen a tüdőt érinti, de egyidejűleg számos extrapulmonalis manifesztációja – leggyakrabban idegrendszeri (zavartság, fejfájás, dezorientáltság) és gastrointestinalis (hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom) is van. A fizikális jelek nem jellemzők, bár a relatív bradycardia az atípusos pneumonia gyanúját kelti. A radiológiai és laboratóriumi észlelések sem specifikusak.

A 1. b. preszumptív diagnózisa a panaszkok, tünetek és a vizsgálati leletek együttes értékelése alapján valószínűsíthető. Az ajánlott megközelítési mód: 1. a pulmonalis árnyék igazolása, 2. az atípusos pneumonia lehetőségének a klinikum alapján történő megerősítése, 3. az állati eredetű fertőzés lehetőségét az anamnézis alapján ki kell zárni. 4. Nem zoonoticus atípusos pneumonia gyanúja esetén Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae és Legionella oki szerepe merül fel. 5. A 1. b.-re jellemző tünetcsoport – relatív bradycardia mellett észlelhető zavartság és/vagy hasi tünetek – igen valószínűvé teszi a diagnózist. 6. További gyanújelek: a hypophosphataemia és az egyidejű transzamináz emelkedés, valamint, ha a kórelőzményben béta-laktám antibiotikum kezelés kudarca szerepel.

A Szerző az 1. b. valószínűségének megállapítására egy pontrendszert dolgozott ki, melyet sikeresen alkalmaz a gyakorlatban. A Legionella által okozott súlyos pneumonia általában immun-supprimáltak esetében észlelhető. A halálozás rizikóját növeli: egyidejű cardiopulmonalis betegség, a megfelelő antibiotikus kezelés beállításának késése, illetve a celluláris immunitás károsodása.

Károlyi Alice dr.



## Intenzív betegellátás

**Elérkezett az ideje annak, hogy a jobb kamrai ejekciós frakciós kateéterek alkalmazását újraértékeljük?** Edwards, J. D. (University Hospital of South Manchester, Manchester, Anglia): Crit. Care Med., 1998, 26, 1769–1770.

Több, mint 80 éve mutatta ki Starling, hogy a myocardium összehúzódnak erejét a falfeszülés vagy nyújtás határozza meg. Ezen (ill. a töltőnyomásokon) alapszik a jobb (RV) és bal kamra (LV) működésének a különbsége. Ez az élettani alapja (a Frank-Starling görbe lineáris szakasza) a volumenpótlás klinikai gyakorlatának a szívperctér fogat (O) növelése érdekében. Az ágymelletti pulmonalis arteriás katéterezés mind a jobb, mind a bal kamra működési különbségének egyre szélesebb körű felismeréséhez vezetett a sebészi és intenzív betegeken. A pulmonalis arteriás éknyomást (PAWP) a bal kamrai praeload mértékének tekintették. Ennek értékeit azonban lélegeztetett (PEEP, IRV alkalmazásával) betegeken nehezen lehetett értelmezni, a bal kamra compliance-ának változékonysága miatt.

A RV ejekciós frakciójának a megbízható mérése 10 éve valósult meg és kiderült, hogy a PEEP-pel kezelt akut légzési elégtelenségben és septicus shockban szelektív RV működészavar alakul ki. A technika nem terjedt el, mivel a RV izolált támogatása korlátozott (praeload, afterload, jobb coronaria perfúziós nyomás optimalizálása). RV infarktus esetében a shock megszűnése a LV működésétől függ, a RV-i verőterfogot változása nélkül.

Újabb munkák szerint a jövőben az intenzív betegek monitorozásában rutin szerepet kell kapjon a RV végdiastolés volumenének (RVEDVI) a kiszámítása.

Ebben a számban Cheatham és mtsai közleménye szerint a RVEDVI monitorozása jobban mutatja a praeloadot, mint a PCWP. Tanulmányozták a (részben) magas PEEP hatását a RVEDVI, a PAWP és a CO kapcsolatra. [Nem lehet azzal érvelni, hogy közepes-magas PEEP-et ma már nem alkalmazunk az akut légzési elégtelenség (ARDS) kezelésében, mivel az Észak-Amerikai és Európai Consen-

sus Konferencia (1998) szerint egyik gépi lélegeztetési mód sem előnyösebb a másinál az ARDS kezelésében.] Bármekkora PEEP mellett a CO jobban korrelált a RVEDVI-szel, mint a PAWP-rel.

A közlemény hibája, hogy külön adatcsoportokat összesített adatként kezel.

Reuse és mtsai 41 betegen vizsgálták 300 ml 4,5%-os humán albumin iv. bolus hatását a kamraműködésre. 26 beteg a SVI növekedésével reagált, 15 betegé nem változott. A szerzők a RVEDVI jelentőségét emelik ki a RV praeloadjának jelzésében, szemben a CVP-vel. A 15 nem válaszoló betegben nem volt összefüggés a PAWP növekedése és a CO között, mivel a LV (és RV) működési görbék intenzív betegeken igen változékonyak. Ha a RVEDVI kezdetben 140 ml/min/m<sup>2</sup> volt, akkor a CO nem növekedett.

Durham és mtsai az eddigi vizsgálatokat azzal egészítették ki, hogy minden betegen kamrai működési görbét készítették. Szoros korrelációt találtak a RVEDVI és a CO között, szemben a PAWP és CO gyenge korrelációjával. Az optimális RVEDVI 80 és 160 ml/min/m<sup>2</sup> között váltakozott.

Cheatham és mtsai jeletősen gazdagították tudásunkat annak az ágymelletti változónak a meghatározásában, amely pontosan tükrözi a LV praeloadot.

Két elvi probléma még marad: 1. A RVEDVI értékeit más standardokkal kell összehasonlítani, pl. ventriculographián vagy radioizotóposan meghatározott kamrai végdiastolés volumenekkel. 2. Az orvosokat – valószínűleg feleslegesen – zavarja a túltöltés veszélye, amely hozzájárul a traumás vagy posztoperatív beteg légzési elégtelenségéhez. Jelenleg a PAWP adja az effektív pulmonalis capillaris nyomás legjobb megközelítését.

Lehet, hogy a kamrai volumen, akár a jobb kamráé is, jobban megfelel a Starling törvénynek az intenzív betegek kezelésében, mint a töltőnyomás?

Incze Ferenc dr.

## Tüdőtuberkulózis

**Az elsőnek választandó antituberkulotikus kezelés a gyógyszerrezisztens M. tbc elítéltek között.** Coninx,

R. és mtsai (International Committee of the Red Cross, 19 avenue de la Paix, CH-1202 Geneva, Switzerland): Lancet, 1999, 353, 969–973.

Börtönviszonyok között a tbc sokkal gyakoribb, mint a normál populációban, ugyanakkor az ellenőrző kezelés (DOT) megvalósításának lehetősége adott. 1995. június és 1997. október között az azerbajdzsáni tbc-s elítéltek számára fenntartott kórház 160 ágyán klinikai vizsátot szerveztek. Céljuk az volt, hogy megállapítsák a WHO által ajánlott első választandó antituberkulotikus kombináció értékét olyan betegcsoportban, ahol a M. tbc gyógyszerrezisztenciája magas.

A vizsgálatban 467 mikroszkóposan pozitív tbc-s beteg vett részt, átlagéletkoruk 29,7 év volt. E betegek 50,3%-a új, 6,4%-a visszaeső volt, 43,3%-ban az előző kezelés kudarcával végződött. Az új betegek egynegyede még sosem (valódi új), háromnegyedik az előzőekben 1 hónapnál rövidebb ideig kapott antituberkulotikumot (pseudo-új).

131 betegnél történt komplett gyógyszerérzékenységi vizsgálat, mely szerint a vizsgáltak 21%-a minden szerre érzékeny, 23%-a több antituberkulotikumra rezisztens (MDRMT) volt. A pseudo-új betegek rezisztencia profilja a visszaeső, illetve a sikertelenül kezeltékéhez hasonlított és nem a valódi újakéhoz.

A betegek 11%-a meghalt és háromnegyedük fejezte be a kezelést. A terápia a betegek 54%-ánál sikeres volt (a valódi újak esetében 91%, a MDRMT ürítőknél 26%). Matematikai analízis szerint a kezelés kudarcának leggyakoribb okai: MDRMT, a kúra végén is észlelhető Koch pozitivitás, illetve kavernás elváltozás és a rossz compliance.

Az alacsony gyógyulási arány arra utal, hogy abban a beteganyagban, ahol a MDRMT előfordulása gyakori, a WHO által javasolt első választandó antituberkulotikus kombináció nem hozza meg a kívánt eredményt. Ha ezt az észlelést további vizsgálatok is megerősítik, a terápias ajánlás módosításának szükségessége komolyan felmerül.

Károlyi Alice dr.



## Sportorvostan

**A fizikai aktivitás előmozdítása a háziorvosi gyakorlatban: ingyen tornázhaszanak a betegek?** Tai, S. S. és mtsai (London School of Med.): J. Royal Soc. Med., 1999, 92, 65.

Mintegy 200 „edzés-séma” áll a háziorvosok rendelkezésére, melyek alapján a betegeiket a többnyire a szabadidőközpontokban végzett fizikai aktivitásprogramokra utalhatják. A beteg számára ezek igen olcsók, a munkanélküliek és nyugdíjasok számára ingyenesek. Vajon mi tartja vissza betegeket a részvételtől?

Egy londoni belvárosi negyedben tíz háziorvosi praxis 152 betege a London Health and Fitness kérdőívet (J. Epidemiol. Common Health, 1994, 48, 123–128.) töltötte ki és vett részt egy tíz hetes, húsz „edzésből” álló programban. Az indikáció a túlsúly, mozgatórendszeri eltérések, depresszió, szorongás és ezek kombinációja volt. A tapasztalatokról már beszámoltak (J. Health Care Management, 1996, 2, 3245–3247., Health Educ. J., 1996, 55, 439–446.), itt a részvételt korlátozó tényezőket elemzik. 119 beteg (78%) hullott ki a programból a 10 hét alatt! Az ötven év körüli idősebbek kisebb arányban maradtak ki, mint a 43 év körüli fiatalabbak.

A múltbeli és jelenlegi fizikai aktivitás, a saját fittségéről alkotott kép, az energia hiánya, a helyi sportolási lehetőségek ismeretének hiánya, a partner hiánya, az időhiány a  $\chi^2$  analízis szerint eltörpül a „pénz hiánya”, mint a programból ki-maradás fő oka mellett. Akik ezt nevezték meg a részt nem vétel okául, négyszer gyakrabban maradtak ki az olcsó vagy ingyenes programból is – a férfiak 27, a nők 39%-a nevezte meg ezt az okot.

A szerzők mintegy előzetes szűrés-ként ezt a szocio-ökonomiai tényezőt hangsúlyozzák, legalábbis a szegényebb, belvárosi lakosság esetében, hogy a mozgásprogramok hatékonysága nőhessen. Fontos lenne a hatékonyság érdekében jobban feltárni azokat a tényezőket, amelyek szerint az alkalmasság jobban definiálható lenne.

[Ref.: Ami ingyen van, annak nincs becsülete, ám méltatlankodást vált ki, ha már nincs tovább.]

Apor Péter dr.

## Ritka kórképek

**Adult progeria (Werner-syndroma).** Schulthess, G. és mtsai (Department für Innere Medizin. Medizinische Poliklinik. Medizinische Kliniken A und B und Abteilung Angiologie, Universitätsspital Zürich): Dtsch. Med. Wschr., 1999, 124, 314.

Az adult progeria a fiatalabb felnőtt kor ritka, autosomalis-recessiv öröklődő betegsége. A betegek a kórisme felállításakor átlag 37 évesek. Az átlag-életkor-elvárás 50 év. A kórkép gyakorisága 25/1 millió lakosra.

A szerzők 48 éves beteget ismertettek, aki 12 éves koráig normálisan fejlődött. Ekkor megállt a növekedése. 25 évesen a szőrzete elfehéredett és alopeciája lett. A bőre elvékonyodott, fénylett, viaszossá vált, az arcán, kezén és lábain feszült. A hangja elrekedt és elvékonyodott. Az izomzata sorvadt. Kétoldali katarakta-műtétet kellett végrehajtani

40 éves korában hólyagrákja keletkezett. 45 éves korban a bokái, patellái és könyökei felett spontán bőrsérülések jöttek létre, amelyekből mézszerű anyag ürült. A jobb lábában claudicatio intermittens, később nyugalmi és éjjeli fájdalmak is felléptek.

A szülők és három nővére normálisak, a hat évvel idősebb bátyja hasonló küllemű.

Jelenleg a 48 éves, 163 cm magas, 44 kg súlyú férfi elaggottnak látszik. A ritka hajzata teljesen fehér, a pillák és szemöldöke szőrzete is gyér. A többi testszőrzete csaknem teljesen hiányzik. A hangja magas, erőtlén és rekedt. A bőre fénylő, feszes. A subcutan szövete atrophias. A hegyes, vékony orr, a száj körüli radiális bőrredők és az alig kifejlődött állkapocs „madár-arcúvá” tették. A lábain és a lábujjak végén nekrozisok és fekélyek láthatók. Az ulcusok mélyén fehéres-sárgás elmeszesedések.

A mellkasi gerince kyphoticus, a kéz- és ujjizületei arthroticusan duzzadtak. Az ugróizületei merevek. A heréi kicsik. A szérumszintje alacsony. A klinikai-kémiai vizsgálatok normális eredményeket adtak. Autoantitesteket nem tudtak kimutatni.

A neurológiai vizsgálatok eltérést nem találtak. Dementálódásnak vagy polyneuropathiának nem vol-

tak jelei, mert az adult progeria a sejtosztódás zavara, az érett idegszövetet már nem érinti.

A jobb oldali femoralis angiographia az art. tibialis ant. és post. distalis elzáródását és az art. fibularis subtotalis stenosisát derítette ki. Angioplasticát végeztek, prostacyclint, antibiotikumokat és thrombocytaaggregatio-gátlót adtak, de a sikeres műtéti technika ellenére a jobb láb állapota válságos maradt. Mivel az alapbetegség miatt a szövetek proliferatio-képessége csökkent, a sebgyógyulás elhúzódik és máig sem fejeződött be. Továbbra is fennáll a lágyrészek, az ízületek és a csontok infekciójának a veszélye.

A Werner-syndromára jellemző a feltűnő alkat, alacsony növekedés, vékony végtagok, sclerodermiform bőrelváltozások, alopecia, korai öregedés. A betegséghez gyakran társulnak endokrin zavarok (diabetes mell., pajzsmirigy-dysfunkciók, hypogonadismus), malignus és benignus daganatok, polydactylia és vascularis szövödmények (coronariás, cerebrovascularis és perifériás érelzáródások).

A syndromát a DNS és RNS kettős spirált szétgombolyító helicase enzim csoport defektusa hozza létre. A kódotoló gént a chromosoma 8p12-re lokalizálják. A kórkép ritkasága és a költséges génanalízis miatt szűrő tesztek még nincsenek forgalomban.

Kollár Lajos dr.

## A resuscitacio kérdései

**Az Európai Újraélesztési Tanács (ERC) 1998-as, a felnőttek eszközös újraélesztésére vonatkozó vezérfonala.** Az Európai Újraélesztési Tanács Eszközös Újraélesztési munkacsoportja. BMJ, 1998, 316, 1863–1869.

A közlemény ismerteti az ERC legújabb, 1998-as guideline-ját, amely az 1992-es vezérfonalat váltotta fel. Az alapelvek azonosak maradtak, az ERC a döntési folyamatok egyszerűsítésére törekedett.

Az egyes helyi resuscitációs tanácsok – az alkalmazás körülményeitől függően – az ajánlásoktól némileg eltérhetnek, de minden ilyen változtatást tudományos érvekkel bizonyítani kell az ERC előtt! Az iparilag



fejlett országokban a hirtelen szívhalál leggyakoribb oka a ischaemiás szívbetegség.

Az ERC a szív megállás előtti arrhythmiairól 1994-ben kibocsátott terápiás ajánlásait 1996-ban és 1998-ban felfrissítette. A szerzők kiemelik, hogy bár a resuscitatio vezérfonala általánosan alkalmazható, bizonyos betegcsoportoknál speciális módosításokra szükség lehet (pl. gyógyszerterápiák, hypothermia, merülési balesetek, terhesség stb.). A közleményben ezt követően részletesen ismertetik a speciális beavatkozásokat, ezek alkalmazását az algoritmusban, majd magát a leegyszerűsített algoritmust ismertetik, ill. a postresuscitációs kezelés elveit foglalják össze. Mivel felnőtteken a leggyakoribb primer arrhythmia az újraélesztés vonatkozásában a kamrafibrilláció (VF) vagy a pulzus nélküli kamrai tachycardia (VT), nem lehet eléggé hangsúlyozni a defibrilláció (DF) fontosságát.

Az egyedüli, hosszútávú túlélést biztosító beavatkozás a mihamarabb megkezdett alapvető újraélesztés és DF! Továbbra is prioritása van a defibrillációnak, minimalizálni kell a keringésösszeomlás fellepte és a DF közti időt! Újabb technikákkal próbálják a jelenleg leggyakrabban alkalmazott tompított szinuszoid hullámok mellett növelni a DF hatékonyságát, így vizsgálják a bifázisos hullámok, valamint az egymást sorozatosan átfedő shockok hatékonyságát. Kísérletek folynak olyan automata defibrillátorokkal, melyek a mellkasi impedancia méréséhez igazítják az áramerősséget. Az energiamennyiségek továbbra is 200, 200, majd minden további DF esetén 360 J. Ha időközben rövid időre koordinált ritmus tér vissza, az automata defibrillátorok esetén megengedett a későbbiekben a 360 J alkalmazása (nem váltanak vissza 200 J-ra).

Pulzusellenőrzésnek az első DF után csak akkor van értelme, ha cardiac outputtal kompatibilis ritmus tért vissza, különben időt veszünk. A modern készülékekkel az első három DF egy percen belül leadható. Továbbra is az endotrachealis intubáció maradt a légútbiztosítás optimális módszere, bár a laryngealis maszk alternatívát biztosíthat. A pharyngo-trachealis légút, ill. az oesophago-trachealis Combitube alkalmazása spe-

ciális gyakorlatot igényel és specifikus problémákkal jár, nem általánosan elterjedt.

A beteg oxigenizációja a lélegeztetés elsődleges célja, így  $FiO_2 = 1,0$ -re kell törekedni, a mellkas expandálásához általában 400–600 ml-es tidal volumenek elegendők. A zárt mellkas melletti szívkompressziók száma 100/perc kell legyen (ez változás az ajánlásban!). Az aktív kompresszió-dekompresszió (ACD-CPR) módszeréről ma is végznek tanulmányokat, de a kimenetelt egyértelműen javító hatást ezidáig nem sikerült kimutatni. További gondos klinikai tanulmányokra van szükség.

A gyógyszerbevitelre továbbra is a vénás út marad az optimális. A centrális véna – ha már megvan, előnyt jelent – egyébként biztosítása nem hátráltathatja a DF-t, a légútbiztosítást vagy a mellkasi kompressziók végzését. Ha perifériás vénát kanyarunk, 20 ml fiziológiai sóoldat előmozdíthatja a gyógyszerek könnyebb keringésbe juttatását. Az endotrachealis tubusba fecskendezés alternatív lehetőség marad, ilyenkor az ajánlás szerint a vénás adag 2–3-szorosát, legalább 10 ml sóoldattal hígítva kell beadni, ezt 5 lélegeztetésnek kell követnie. Továbbra is az adrenalin maradt az ajánlott presszor szer, nem változott a dózis, az indikáció és az ajánlott időintervallumok.

Az antiarrhythmiaszerek közül a legtöbb tapasztalat a lidocainról gyűlt össze. Állatkísérletekben emelte a defibrillációs küszöböt, mindössze egy randomizált, placebo-kontrollált human tanulmány készült, mely szerint coronaria bypass műtétet követően reperfusio alatt előnyös hatása volt a küszöbre. Az atropin egyszeri, 3 mg-os iv. dózisban még mindig ajánlott. A pufferek szerepe CPR-ben bizonytalan, a tanulmányok többsége állatkísérleteken alapul, nehezen extrapolálható.

Egy prospektív randomizált vizsgálatot közölték ún. tribonat (Nabikarbonát, trometamol, dinátrium-foszfát, acetát) puffer kórházon kívüli CPR során történt alkalmazásáról, de nem javította a kimenetelt. A javaslat szerint a puffer alkalmazása csak súlyos metabolikus acidózisra korlátozódjon ( $7,1$  alatti pH,  $-10$  alatti bázishány), ill. speciális esetekre szorítkozzon (hyperkalaemiával szövődött esetek, triciklikus antidep-

resszáns mérgezés miatti szív megállás): 50 ml 8,4%-os bikarbonát alkalmazandó, minden további adag a klinikai szituációtól és ismételt vérgázanalitikai vizsgálatoktól függjön.

Az eszközös újraélesztés univerzális algoritmusát ismertetve a munkacsoport hangsúlyozza, hogy az algoritmus minden egyes lépése azt feltételezi, hogy az előző lépés sikertelen volt. Az alapvető és az eszközös újraélesztés közti kapcsolatot a EKG biztosítja, ezután az algoritmus 2 útra válik szét (a korábbi 3 helyett): VT/VF ritmuszavar, ill. nem VT/VF ritmus. Az előbbi esetekben a DF-ütésekkel nem szabad késlekedni, mivel az idő múlásával csökken a sikeres újraélesztés esélye.

Perzisztens VT/VF esetén a kiváltó okokat kell kutatni, a DF-szekvenciák kétszer hármas sorozata után antiarrhythmiaszerek megfontolandók, a CRP-t legalább 4 szekvenciáig fenn kell tartani. A nem VT/VF ritmusok közös csoportba sorolását az indokolja, hogy ilyenkor a defibrillációnak nincs létjogosultsága (legfeljebb később, ha a ritmus VT/VF-be vált). Ez egyszerűsödést jelent a korábbi ajánlásokhoz képest (talán didaktikai szempontok indokolták a változtatást, így jobban elkülönülnek a defibrillálható és nem defibrillálható ritmuszavarok). Az utóbbi esetekben a prognózis rosszabb, a reverzibilis okok felismerése és kezelése itt relatíve még fontosabb.

A pacemaker-terápiának extrém bradycardiákban, bradyarrhythmia-kban nagy a fontossága, asystoliában értéke kétséges, kivéve a trifascicularis blokkokat, ahol a P-hullámok láthatók. Emellett az ajánlásban ismertetik az ún. szív-percussiót (fist, thump pacing). A 3 perces CPR-szekvenciák, valamint az adrenalin és atropin adás módja a korábbiakhoz képest változatlan.

A postresuscitációs kezelés részleteibe nem mélyednek a munkacsoport ajánlásában, nincsenek új, klinikailag igazolt terápiás stratégiák, a hangsúly továbbra is a központi idegrendszer integritásának lehető megőrzésén van. Ennek érdekében mindent el kell követni, hogy korrigáljuk a hypotensiót, hypoxiát, hypercarbiát, az elektroliteltéréseket és a hypo-, valamint hyperglykaemiát.

[Ref.: Ezen guideline értékét alá-húzza, hogy kialakításában a koráb-



binál szélesebb nemzetközi kooperáció valósult meg, Észak- és Latin-Amerika, Ausztrália és Dél-Afrika resuscitációs tanácsainak tagjai is aktívan közreműködtek. Az irodalmi hivatkozások bőségesek.]

Agócs Klára dr.

## Transzfúzió

**TT-vírus gyakori transzfúzióban részesülő betegeken.** Kanda, Y. és mtsai (Dept. Cell. Therapy and Transplantation Med., Univ. Tokyo, Tokyo): *Am. J. Med.*, 1999, 106, 116.

Politranszfundált haematologiai betegeken gyakran észlelnek májeltérzések. A HBV és HCV szűrés csökkentette a poszttranszfúziós hepatitisz gyakoriságát. A szintén transzfúzióval átvihető flavovírus, a HGV ritkán, leginkább immunszupprimált betegeken okoz hepatitiszt. Újabban egy TT-vírusnak nevezett DNA-vírust is kimutattak poszttranszfúziós non A-tól G-ig hepatitisben. A TT-vírus titere korrelál a se. alanin aminoszintjével és potenciális hepatitis ágensnek fogható fel.

A szerzők 14 betege (aplasticus anaemia, myelodysplasiás syndroma) 6–36 hónapja részesült havonta egy-nél több transzfúzióban. A vér- és trombocytakészítmények legalább 10 donortól származtak. A kontrollok csontvelődonorok voltak. A TT-vírus kimutatása polymerase láncreakcióval történt.

A 14 beteg közül 13 vérmintájában találtak TT-vírus DNA-t, a kontrollok között 1 esetben. A TT-vírus pozitív betegek között 2 HCV-pozitív is volt. A se. alanin aminoszintje csak egy TT-vírus pozitív betegen emelkedett. Klinikai tünetet sem a TT-vírus pozitív, sem a TT- és HCV-pozitív esetekben nem észleltek.

A TT-vírus előfordulását kontroll személyeken 10%-ra becsülik. A vírus átvitele nemcsak transzfúzióval, hanem anyáról csecsemőre is lehetséges. Nem ismert, hogy a vírus okoz-e perzisztáló fertőzést. Japán szerzők 6–12 héttel transzfúzió után észleltek TT-vírus hepatitiszt, egy beteg TT-vírushordozó maradt.

Ugyancsak japán szerzők a hetente legalább egy transzfúzióban ré-

szesülő betegek 60%-ában mutatták ki a TT-vírust. A gyakori előfordulás ellenére nem figyeltek meg hepatitiszt. Annak eldöntéséhez, hogy a TT-vírus valóban „hepatitis-vírus”, további vizsgálatok szükségesek.

Holländer Erzsébet dr.

## Véralvadás, thrombosis

**Mélyvéna thrombosis.** Lensing, A. W. A., Prandoni, P., Prins, M. H. és mtsai (Department of Vascular Medicine, Amsterdam, Nederland): *Lancet*, 1999, 353, 479.

Az akut mélyvéna thrombosis súlyos betegség, melynek fatális pulmonalis embolia, visszatérő thromboembolia és postthromboticus szindróma lehet a következménye. Valódi előfordulása nem ismert, egy Malmöben 1992-ben végzett tanulmány szerint évente 1000 lakosra 1,6 megbetegedés jut.

Pathophysiológiájában az érfalsérülés, a stasis és a fokozott coagulabilitás szerepe jól ismert („Virchow triász”). A vénás thrombosis rizikófaktorai közül a kor, a sebészeti beavatkozások, immobilizáció, malignus betegségek, orális contraceptívumok szerepelnek többek között. A veleszületett thrombophilák közül a protein C, protein S, az antithrombin hiány és a Leiden mutáció a legfontosabbak.

Diagnosztikájában a venographiának, non invazív eljárásoknak és a biokémiai módszereknek van szerepük. Közülük a vénás ultrasonographia a legelterjedtebb, amely a proximális vénás thrombosis felismerésében igen megbízható, illetve egyaránt szenzitív és specifikus. A láb- és szarvénák thrombosisa esetén az ultrasonographiás módszerek (kompressziós, color doppler) kevésbé megbízhatóak.

Normális ultrahanglelet, de thrombosisra utaló klinikai tünetek esetén egy hét múlva kontroll ultrahang, illetve phlebographia indokolt (az előbbi mérsékelt, az utóbbi határozott klinikum esetén). Kóros ultrahanglelet és negatív klinikum esetén is indokolt kiegészítő vizsgálat (phlebographia végzése). Hasznos módszer a D-dimer (a fibrin degradatióra specifikus fragment) vizsgálata, normális

D-dimer koncentráció és negatív ultrahang esetén ugyanis nem szükséges ismételt vizsgálat. A recurrens vénás thrombosisok diagnózisa nehéz, az objektív tesztek (ultrasonographia, venographia sem mindig megbízhatóak) mellett fontos a klinikai megítélés. A D-dimer vizsgálata hasznos, de még további tapasztalatszerzés szükséges.

Kezelésében a hagyományos heparin (5–10 nap) és az oralis anticoagulans (legkevesebb három hónap időtartam) egyidejű adásának ma is fontos szerepe van. Az oralis anticoagulans kezelés során a cél a 2,0–3,0 közötti INR (international normalised ratio) elérése, a heparin kezeléskor pedig az 1,5-szeres a PTI (aktivált parciális thromboplastinidő) biztosítása (ez utóbbi naponkénti monitorozása ajánlott).

Napjainkban a hagyományos heparin helyett egyre inkább a kis molekulatömegű heparinok alkalmazása terjed el. Ugyanolyan hatékony ugyanis, mint a frakcionálás nélküli heparin, előnye, hogy nem igényel laboratóriumi ellenőrzést, ambuláns (a beteg otthonában) is biztonságosan adható, ritkábban okoz thrombocytopeniát is. A napi dózis 155–200 anti-Xa egység/kg közötti, a legtöbb tanulmányban az oralis anticoagulans kezelés 24–48 órán belül indult.

A pulmonalis embolisatio megelőzésében lehetőség van a vena cava filter alkalmazására, de csak szelektív esetekben, vagyis amikor az anticoagulans kezelés hatástalan, vagy ellenjavallt.

Thrombectomy szintén ritkán indokolt, csak hét napnál nem régebbi, masszív vénás thrombosis és végtagischaemia esetén jön szóba.

Fibrinolyticus kezelés ugyancsak ritkán, végtagot veszélyeztető súlyos thrombosis esetén ajánlott (a vérzésveszély ilyenkor három-négyszer nagyobb, mint hagyományos anticoagulans kezeléskor).

A heparin kezelést követő anticoagulans kezelés optimális időtartama nem tisztázott. Nagy a veszélye a thromboemboliák ismétlődésének veleszületett alvadási zavarok (antithrombin-, protein C stb. hiány), idiopathiás thromboembolia és carcinoma eseteiben. Ezekben az esetekben tartós anticoagulans kezelés indokolt. A tartós anticoagulans



kezelés esetén azonban gyakoribbak a haemorrhagiás szövődmények.

A tanulmányok szerint négy különböző időtartamú anticoagulans kezelés jön szóba:

- a legtöbb esetben három-hat hónapos kezelés ajánlott,

- a posztoperatív időszakban kialakult thrombosisok esetén, egyéb rizikófaktor hiányában, hat hét-három hónapos kezelés is elegendő,

- ismétlődő vénás thromboemboliák és perzisztáló rizikófaktorok esetén legalább 6-12 hónapos kezelés szükséges,

- a beteg élete végig tartó kezelés ritkán indokolt.

Jelenleg elfogadható, hogy a hosszantartó anticoagulans kezelés mindig egyéni megítélést igényel a klinikai adatok ismeretében.

A postthromboticus szindróma megelőzésében a rugalmas pólya viselése hasznos, de ezt sem minden tanulmány erősítette meg.

*Telek Béla dr.*

## Toxikológia

Éretlen vad kasu (*Blighia sapida*) fogyasztását követő halálos encephalopathia járvány óvodás korú gyermekeknél egy nyugat-afrikai tartományban. Meda, H. A. és mtsai (Centre Muraz/OCCQE 01 BP 153, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso): *Lancet*, 1999, 353, 536-540.

1998. január és május között 29, 2-6 éves gyermek halt meg egy nyugat-afrikai tartományban. A kór-kép akut encephalopathia tüneteit

mutatta: hányás, hypotonia, görcs, romló tudatállapot, kóma. A gyermekek általában láztalanok voltak. A halál az első tünetek jelentkezését követő 48 órán belül bekövetkezett.

Egy vizsgáló bizottság minden érintett családban adatgyűjtést végzett és eset-kontroll tanulmányt készítettek a különböző környezeti és egészségi kockázatok felmérésére. 1990-ig visszamenően átvizsgálták a területi betegnyilvántartást, ahol 12 hasonló eset leírását találták. Egy érintett család mellett négy egészséges kontroll családban végeztek felmérést és összehasonlítást a táplálkozási szokások, gyógyszerfogyasztás, mérgező anyagok irányába. Vér- és vizeletmintákban gázkromatográfiás vizsgálattal mérték a decarboxylsav koncentrációt, ami 4-200-szor magasabb értéket mutatott, mint a kontroll családoknál. Kórszövettani vizsgálattal a hepatocyták több mint 90%-ában találtak masszív steatosist, micro- és macrovacuolákkal, necrosis nélkül.

A vizsgálati eredmények alapján kizárták a Reye-szindrómát, Kwaschior-kórt, maláriát, bakteriális fertőzést és más mérgezéseket, (gyógyszer, gyomirtó szerek, aflatoxinnal szennyezett szárított gyümölcsök vagy gabonák, acetilén gáz). A vad kasufa jelenléte az érintettek közvetlen szomszédságában és a gyümölcs megjelenése a fákon voltak azok a környezeti tényezők, melyeket a halálos kórral összefüggésbe tudtak hozni. A halálos mérgezés felnőtteknél ritkább és cholestaticus icterussal járó krónikus betegség képében jelentkezik, mely magától elmúlik.

A vad kasufa Nyugat-Afrika trópusi vidéken honos, innen a XVIII. század végén Jamaikába is átvitték. Itt jamaikai hányásos betegség és toxikus hypoglycaemiás szindróma néven írtak le járványt, amit szintén az éretlen gyümölcs fogyasztásával hoztak összefüggésbe.

A hypoglycin A, ami egy természetes toxin, az éretlen vad kasu gyümölcsben százszor nagyobb koncentrációban található meg, mint az érettben. A hypoglycin A és fő metabolitjai erős vércukorszint-csökkentő hatásúak, mérgezés-kor megnő a vizelet decarboxylsav koncentrációja. A biokémiai mérések eredménye és a halálos encephalopathia esetek csoportos előfordulás azonos területen és egyazon időben, világosan mutatja, hogy a halál oka a hypoglycin A mérgezés. Ezen a területen az egyetlen hypoglycin A forrás pedig a vad kasu gyümölcse. Az érett gyümölcsöt gyakran fogyasztják, de a megkérdezettek többsége nem tudott az éretlen gyümölcs mérgező hatásáról.

A Nyugat-Afrikában gyűjtött adatok azt sugallták, hogy az éretlen kasu gyümölcs mérgezés évente jelentős számú kisgyermek halálát okozza. Ennek megelőzése érdekében az egészségügyi hatóságok számos intézkedést foganatosítottak, nevelési programokat indítottak. A gyümölcs és a fa képét közzétették az interneten: [www.albion.edu/fac/biol/skean/bligsapg.htm](http://www.albion.edu/fac/biol/skean/bligsapg.htm)

*Apjok Enikő dr.*

**Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok  
szakmai programjait, valamint egészségüggyel,  
orvostudománnyal kapcsolatos  
pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemig  
térítésmentesen közöljük**

**az Orvosi Hetilap előfizetői részére.**

**A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.**



## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet főigazgató főorvosa (1121 Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a 2 fő gyermekgyógyász/gyermekpulmonológus szakorvosi állás betöltésére, azonnali belépéssel.

Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. Első szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk.

Jelentkezés személyesen dr. Simon György főigazgató főorvosnál.

Előzetes bejelentkezés a 395-8363-as, vagy a 395-4922/153-as telefonszámon.

A Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet főigazgató főorvosa (1121 Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a Kardiológiai Osztályra 2 fő gyermekgyógyász szakorvosi állás betöltésére, azonnali belépéssel. Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint.

További gyermekpulmonológiai vagy gyermekkardiológiai szakvizsgával rendelkezők előnyben részesülnek az alkalmazásnál.

Első szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk.

Jelentkezés személyesen dr. Simon György főigazgató főorvosnál.

Előzetes bejelentkezés a 395-8363-as, vagy a 395-4922/153-as telefonszámon.

**Kemenesaljai Egyesített Kórház** (9500 Celldömölk, Nagy Sándor tér 3.) orvos igazgatója pályázatot hirdet 1 fő neurológus szakorvos részére a Szakorvosi Rendelőintézet Neurológiai Szakrendelés ellátására (Celldömölk, Kossuth u. 5.).

Az állás azonnal betölthető, bér megállapodás alapján. Lakást biztosítunk.

*Rakonczai Ervin dr.  
orvos igazgató*

A Szociális és Családügyi Minisztérium pályázatot hirdet a súlyos fogyatékosokat ellátó Reménysugár Rehabilitációs Intézet (Bp. XXII., Kápolna út 3.) magasabb vezetői beosztásának (intézményvezetői) ellátására.

A munkakör betöltésének feltétele: – felsőfokú szakirányú végzettség: gyermekorvos, vagy orvos, gyermekpszichiáter vagy klinikai szakpszichológus

– 5 éves vezetői gyakorlat

– büntetlen előélet.

Bérezés a közalkalmazottak jogállásáról szóló 1992. évi XXXIII. törvény előírásainak megfelelően történik.

A pályázatnak tartalmaznia kell a pályázót

– legfontosabb személyi adatait,

– szakmai életútját bemutató önéletrajzát,

– három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványát,

– az előírt képesítési és egyéb követelményeknek való megfelelést igazoló okiratok hiteles másolatát,

– az intézmény működtetésére vonatkozó főbb elképzeléseit.

A pályázatokat a megjelenéstől számított 30 napon belül kell a Szociális és Családügyi Minisztérium Humánpolitikai Főosztálya (Budapest, Roosevelt tér 7–8. Pf. 609. 1373) címére beküldeni.

A pályázattal kapcsolatban tájékozódni lehet: Cziráki Andrea főtanácsosnál, Szociális és Családügyi Minisztérium, Szociális Szolgáltatási Főosztály tel.: 331-9152.

A pályázat eredményéről – a beérkezési határidőt követő 30 napon belül – valamennyi pályázót értesítjük.

**Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat** (1095 Budapest, Mester u. 45–49.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet a radiológiai szakrendelés ellátására 2 fő szakorvos részére.

Pályázati feltételek:

– orvosi diploma,

– radiológusi szakvizsga,

– ultrahangos vizsgálatok során szerzett gyakorlat,

– szakmai önéletrajz,

– erkölcsi bizonyítvány.

Előnyt jelent mammográfiás vizsgálatok során szerzett gyakorlat. Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.

Bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint. Az állás azonnal betölthető. Pályázat benyújtása: Dr. Bodnár Attila igazgató főorvos titkársága.

**Budapest Főváros XIII. Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat** igazgatója (1139 Bp., Szegedi út 17.) pályázatot hirdet kardiológus szakorvos részére.

Pályázati feltételek:

– orvosi diploma

– szakvizsga

– magyar állampolgárság

A jelentkezéshez csatolni kérjük: szakmai önéletrajzot, erkölcsi bizonyítványt és MOK tagsági igazolványt.

Előnyt jelent a megfelelő szakmai gyakorlat.

Bérezés Kjt. szerint. Az állás azonnal betölthető.

Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.

Jelentkezés a munkaügyön.

Tel.: 452-4206.

Az állást részmunkaidőt vállalók is pályázhatják.

Az **MH Központi Honvédkórház** Főigazgatója pályázatot hirdet *anaesthesiológus szakorvosok és szakvizsga előtt állók* részére az 1. Anaesthesiológiai és Intenzív Terápiás Osztályon lévő üres orvosi állások betöltésére.

A pályázatot rövid szakmai önéletrajz formájában az MH Központi Honvédkórház Anaesthesiológiai és Intenzív Terápiás Osztály osztályvezető főorvosához kell benyújtani.

Cím: 1134 Budapest, Róbert K. krt. 44.

Tel.: 320-8236.

**Reménysugár Rehabilitációs Intézet** (1223 Budapest XXII., Kápolna u. 3.) azonnal betölthető állást kínál *szakorvos (gyermekorvos, ideggyógyász)* részére. Aktív állományú dolgozók jelentkezését várjuk.

Bérezés a Kjt. alapján.

Pályázat benyújtását az Intézet titkárságára kérjük. Érdeklődni telefonon a 226-8165-ös számon lehet.

**Tanácsadó orvost keresünk!**

Hetente megjelenő női magazin keres külső munkatársnak tapasztalt, általános gyógyításhoz értő és egészségügyi tanácsadáshoz, ismeretterjesztéshez kedvet érző friss nyugdíjas orvost. Nyelvtudás, jó íráskészség előny. Kitűnő nyugdíj kiegészítés. Telefon: 214-0849.

A **tapolcai Kórház-Rendelőintézet** orvos-igazgatója pályázatot hirdet az alábbi orvosi állásokra:

Rendelőintézetben:

– Belgyógyászati, ill. Kardiológiai szakrendelésre: 1–1 fő szakorvos, valamint

– Ideggondozóban; 1 fő ideg-elmegyógyász szakorvos részére.

A pályázatokat a tapolcai Városi Kórház – Rendelőintézet orvos-igazgatója címére kell benyújtani: Dr. Ézsely Ferenc orvos-igazgató, 8300 Tapolca, Ady Endre u. 1–3.



# INNOGEM<sup>®</sup>

(gemfibrozil)

300 mg kapszula

**Hatékony lipidszint szabályzó  
a gyógyszeresen kezelhető  
hiperlipoproteinaemiák  
minden típusában**

Alkalmas az ISZB rizikófaktorai  
közül az emelkedett vérsírszint  
(triglycerid, koleszterin) hatékony  
csökkentésére

Kedvezően befolyásolja az athe-  
rogen dyslipidaemia syndromát

Már 900 mg/nap dózisban is  
hatékony (II.b, IV. típus)



*További információ beszerezhető:*  
EGIS Gyógyszergyár Részvénytársaság  
Termék Osztály  
1087 Budapest, Kerepesi út 19.  
Tel.: 113-3803



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RÉSZVÉNYTÁRSASÁG



**A NOVYNETTE és a REGULON fogamzásgátló tabletták fejlesztését az Európai Unió előírások figyelembevételével, két gyógyszergyár, a német Grünenthal GmbH és a Richter Gedeon Rt. végezte.**



## **NOVYNETTE®**

***alacsony ösztrogénnel  
kombinált dezogesztrel  
tartalmú filmtabletta***

*A NOVYNETTE összetétele  
(20 µg etinil-ösztradiol  
+ 150 µg dezogesztrel)  
és a tapasztalatok alapján  
az ösztrogén túlsúlyos  
hormonstátuszú nőknek  
javasolt.*

## **REGULON®**

***dezogesztrel tartalmú  
filmtabletta***

*A REGULON összetétele  
(30 µg etinil-ösztradiol  
+ 150 µg dezogesztrel)  
és a tapasztalatok alapján  
a kiegyensúlyozott  
hormonstátuszú  
nőknek javasolt.*



**„A virágnak megtiltani nem lehet...“!**



**RICHTER GEDEON RT.**

*Bővebb felvilágosításért,  
kérjük forduljon osztályunkhoz:  
Richter Gedeon Rt.,  
Nőgyógyászati Marketing Osztály  
1103 Budapest, Gyömrői út 44.  
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449*



# Orvosi Hetilap

295 Ft

29

99

## Koraszülöttek neonatális ellátása

Ertl Tibor dr.

1611

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

### Hepatitis G vírus infekció vesetranszplantált és dializált gyermek és felnőtt betegekben

Szabó Attila dr., Heemann Uwe dr., Müller Veronika dr., Reusz György dr.,  
Sallay Péter dr., Viazov Sergei dr., Tulassay Tivadar dr.

1619

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

### Emberi neutrophil granulocyták mieloperoxidáz-aktivitásának és a belőlük felszabaduló enzim mennyiségének változása ösztrogén hatására

Békési Gábor dr., Magyar Zoltán dr., Kakucs Réka dr., Sprintz Detlef dr.,  
Kocsis Ibolya dr., Székács Béla dr., Fehér János dr.

1625

## A GYAKORLAT KÉRDÉSEI

### A vörös szem

Imre György dr.

1631

## RITKA KÓRKÉPEK

### Appendix carcinoid tumor és Crohn-betegség társulása (Esetismertetés és irodalmi áttekintés)

Szabó Gábor Gusztáv dr., Barta Zsolt dr., Kerekes László dr.,  
Szakáll Szabolcs dr.

1635

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

1641

## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

1657

## BESZÁMOLÓK

1658

## KÖNYVISMERTETÉSEK

1658

## MEGJELENT

1659

## KONGRESSZUSI NAPTÁR

1660

## GYÓGYSZER HÍRADÓ

1662

## HÍREK

1664

## PÁLYÁZATI HIRDETÉMÉNYEK

1664



Springer

Markusovszky Alapítvány





# RIGEVIDON® 21+7

## RIGEVIDON 21+7

**21** draszté, mindenben megfelel a Rigevidon-nak:

- az egész világon bevált kombinációban tartalmaz levonorgesztrelt és etinilösztadiolt,
- különösen alkalmas ösztrogén túlsúlyos állapotokban, mint pl. hosszú ideig tartó, fájdalmas, erős és/vagy alvadékos havivérzések, prémenstruális emlőfeszülés, prémenstruációs szindróma.

Ezen felül...

**+7** hormonmentes, vastartalmú draszté egészíti ki a ciklust.

A **21+7** draszté csökkenti az elfelejtett tabletták számát a ciklus elején, ezzel segíti a pontos szedés betartását, mely a megfelelő fogamzásgátló hatás elérésének előfeltétele.



„A virágnak megtiltani nem lehet...“!



RICHTER GEDEON RT.

Bővebb felvilágosításért,  
kérjük forduljon osztályunkhoz:  
Richter Gedeon Rt.,  
Nőgyógyászati Marketing Osztály  
1103 Budapest, Gyömrői út 44.  
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449



# Hungarian Medical Journal

July 18., 1999. Volume 140. No. 29.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

## Neonatal provision of premature babies

Ertl, T.

1611

## CLINICAL STUDIES

### Hepatitis G virus infection in adults and children after renal transplantation and on dialysis

Szabó, A., Heemann, U., Müller, V., Reusz, Gy., Sallay, P., Viazov, S., Tulassay, T.

1619

## ORIGINAL ARTICLES

### The changes in the myeloperoxidase activity of human neutrophil granulocytes and in the amount of enzyme deriving from the under the effect of oestrogen

Békési, G., Magyar, Z., Kakucs, R., Sprintz, D. Kocsis, I., Székács, B., Fehér, J.

1625

## QUESTIONS OF PRACTICE

### The red eye

Imre, Gy.

1631

## RARITIES

### Association of the carcinoid of the appendix and Crohn's disease.

### Report of a case and a survey of the literature

Szabó, G. G., Barta, Zs., Kerekes, L., Szakáll, Sz.

1635

## FROM THE LITERATURE

1641

## LETTERS TO THE EDITOR

1657

## CONGRESS REPORTS

1658

## BOOK REVIEWS

1658

## PUBLISHED PAPERS

1659

## CONGRESS CALENDAR

1660

## DRUG NEWS

1662

## NEWS

1664

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.  
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9.,  
telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó  
11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.  
Előfizetési díj egy évre 12 750,- Ft,  
félévre 6375,- Ft,  
negyedévre 3190,- Ft.  
Egyes szám ára 295,- Ft  
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

# Orvosi Hetilap

140. évfolyam 29. szám – 1999. július 18.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by

MARKUSOVSKY LAJOS  
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors

Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézané dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótónyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.  
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója

Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.

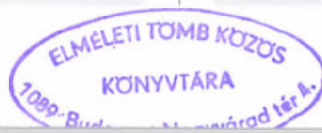
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5769

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002





# Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

**A folyóirat célja.** Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetéseket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetéseket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőségé. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

**Kéziratok.** A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépirással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címodalt; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címodaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címodalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és” —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjen oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalékos érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

*Bajusz, S.*: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1984, 277-298. old.

*Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai*: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, 63, 2015—2023.

*Rónai, P., Daubner, K.*: A Dixon műtétrel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, 123, 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését indokolt esetben vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közzétehető.

**Kémiai nevek és rövidítések.** Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanév említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

**Ortográfia.** A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.



# Koraszülöttek neonatális ellátása

Ertl Tibor dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Szabó István dr.)

A regionális betegellátás elvének és gyakorlatának megfelelően hazánkban a koraszülött-ellátás centrumokban történik. Ennek következtében a POTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján a koraszülés gyakorisága az országos átlag kétszerese, 1997-ben 18,7% volt. A koraszülöttek csaknem 40%-a 1500 g alatti, igen alacsony súlyú koraszülött (VLBW) volt, ezen belül 39% 1000 g alatti súllyal született. A rendeleti szabályozás változásával emelkedett klinikánkon a 750 g-nál alacsonyabb súlyú immaturus újszülöttek aránya, akiknek mortalitása igen magas. Koraszülöttek legsúlyosabb betegsége az idiopathiás respiratoricus distress szindróma (IRDS), melynek megelőzésére az anyai szteroidkezelés világszerte elfogadott eljárás, hazánkban sajnos nem eléggé elterjedt. Válogatott esetekben a direkt, magzati kezelésnek is van létjogosultsága. A kialakult IRDS terápiájában áttörést hozott a koraszülöttek surfactant készítményekkel történő kezelése. A cardiopulmonalis adaptációt azonban számos tényező (anyai tocolyticus terápia, szülés alatti infúziós kezelés, császármetszés) befolyásolja, ennek monitorizálása impedancia cardiographiás vizsgálattal lehetséges. A VLBW koraszülöttek csaknem  $\frac{1}{3}$ -ában hyponatraemia és késői acidosis kialakulásával is számolhatunk. A folyadékterápia megtervezése mellett az enterális táplálás bevezetése is nagy gondosságot igényel, a gyomorürülés ultrahangos vizsgálattal nyomon követhető. Az osteopenia kialakulása a koraszülöttek speciális tornáztatásával mérsékelhető. Az anaemia kezelésére recombinans human erythropoietin áll rendelkezésünkre. Koraszülöttek hallásának és látásának szűrővizsgálata, idegrendszeri fejlődésük követése elmaradhatatlan része gondozásuknak. Mindezek a lehetőségek azt eredményezték, hogy a neonatális morbiditási és mortalitási mutatók jelentősen javultak az elmúlt években hazánkban.

**Kulcsszavak:** koraszülöttség, adaptáció, követéses vizsgálat

**Neonatal provision of premature babies.** Perinatal intensive centers deal with preterm infants of the region. Therefore, the rate of preterm deliveries at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Pécs was high in 1997, about the double of the national rate (18.7%). Among prematures the rate of very low birth weight (VLBW) infants (less than 1500 g) was about 40%, moreover, the rate of extremely low birth weight infants (less than 1000 g) was 39% within the latter group. Related to the new regulation concerning preterm delivery the number of immature infants (weighing less than 750 g) with poor outcome increased. The most characteristic disease of preterm infants is the idiopathic respiratory distress syndrome (IRDS). This could be prevented by maternal steroid treatment, a therapy accepted worldwide, however, not so common in Hungary. Direct fetal steroid therapy may be applied also in selected cases. In the treatment of IRDS surfactant products made a breakthrough. Several factors (maternal tocolytic and fluid therapy, Cesarean section) influence the cardiopulmonary adaptation which may be monitored with impedance cardiography. Late hyponatremia and metabolic acidosis may develop in  $\frac{1}{3}$  of VLBW infants. Besides the fluid therapy the introduction of enteral feeding must be planned carefully and examination of gastric emptying with ultrasound is useful. The development of osteopenia may be prevented by passive exercise of the preterm infant. Anemia is common and human recombinant erythropoietin is available for treatment. Screening of vision, hearing, and neurodevelopmental follow up are integral parts of neonatal care. As a result of the above mentioned preventive and therapeutic interventions neonatal mortality has decreased significantly in Hungary in the past decades.

**Key words:** prematurity, adaptation, follow up

## Történeti áttekintés

A XIX. század második feléig a szülések döntő többsége otthon zajlott, az intézményekben csak Semmelweis tanainak elfogadása után, a gyermekágyi láz legyőzésével emelkedett a szülések száma. Újszülöttekkel az orvosok csak a legkritikább esetben foglalkoztak, a gyermekkorházakban rendkívül magas volt a mortalitás.

Franciaországban a csökkenő népesedési adatok miatt 1870-ben kiterjedt vizsgálatokat végeztek, az újszülöttek halálozási arányát javítandó prevenciók lehetőségeket kerestek. Stéphane Tarnier és Pierre Budin párizsi szülészek kitartó munkásságának köszönhetően a Maternité kórházban és a Tarnier klinikán alakult ki a mai fogalmaink szerinti neonatológiai centrum, ahol a tudományos munka és az oktatás is kezdetét vette.

Budin 1893-ban speciális egységet hozott létre koraszülöttek ápolására és hangsúlyozta, hogy a hőszabályozás, a táplálás és az infekció problematikája miatt speciális ápolást igényelnek az alacsony súlyú újszülöttek.

A szerkesztőség felkérésére az Orvosi Hetilap 140. évfolyama alkalmából készült tanulmány



Az Amerikai Egyesült Államokban 1900-ban csak a szülések 5%-a történt kórházakban, ez az arány 1950-ben már 93% volt a fehér és 58% a nem fehér lakosok körében. Az újszülöttek betegségeivel foglalkozó első könyvet *August von Reuss* publikálta 1914-ben, 1945-ben jelent meg „*Physiology of the Newborn Infant*” címmel *Clement A. Smith* könyve. A fiziológiai szemlélet térhódítása vezetett a betegségek patomechanizmusának jobb megértéséhez és 1960-ban jelent meg *Alexander J. Shaffer* könyve „*Diseases of the Newborn*” címmel. Ő alkotta a neonatológia és neonatológus elnevezéseket is, előbbi „az újszülöttkori betegségek diagnózisának és gyógyításának tudománya és művészete”, utóbbi pedig az „orvos, akinek elsődlegesen ez a specialitása”.

Az 1950-es évektől a neonatológia fejlődését a technikai háttér javulása nagymértékben elősegítette (vérgáz-mérés, lélegeztetés stb.). A regionalizáció elterjedése az 1970-es években kezdődött az Amerikai Egyesült Államokban, az I-es, II-es és III-as szintű ellátás elveinek lefektetésével egy hatékony, nagy költségigényű hálózat épült ki. Magyarországon az 1970-es évek végén alakultak meg a Perinatális Intenzív Centrumok (PIC) az egészségügyi tárca támogatásával, irányításával és ellenőrzése mellett, számuk mára már meghaladta a 20-at. Óriási erőfeszítések eredményeként megindult a csecsemő-halálozás csökkenése, jelenleg is kedvezően alakul, szinte az egyetlen egészségügyi mutató, melynek tendenciája továbbra is javuló. A teljesség igénye nélkül néhány név említése elkerülhetetlen, a hazai PIC hálózat kiépítéséhez nagyban hozzájárult *Kerpel-Fronius Ödön dr.*, *Rosta János dr.*, *Kissel János dr.*, *Büky Béla dr.* és *Óry Imre dr.* szervezői és tudományos munkássága.

## A koraszülöttség fogalma és alakulása Magyarországon

A koraszülöttség fogalmát az újszülött 2500 g alatti súlyával először *Nyikolaj F. Millner* moszkvai orvos hozta kapcsolatba 1869-ben, majd *Arvo Ylppö* javasolta széles körű használatát 1919-ben. A WHO 1948-ban deklarálta, hogy koraszülöttnek kell tekinteni azt az újszülöttet, akinek születési súlya 2500 g alatt van. Hamarosan kiderült azonban, hogy a 2500 g alatti súlyú újszülöttek kb.  $\frac{1}{3}$ -a nem koraszülött, hanem érett, de sorvadtt újszülött. A gesztációs kor meghatározása a koraszülöttség megállapításának kritériuma. Ennek értelmében koraszülött minden újszülött (tekintet nélkül a születési súlyra), aki a betöltött 37. terhességi hét előtt születik (az utolsó menstruációs ciklus első napjától számítot-tan). A felső határ megállapítása nem is jelentett soha-sem problémát, az alsó határ deklarálása azonban módosult a szülészeti és neonatológiai háttér, valamint szemléleti változások következtében. A WHO ICD 10 ajánlása 1992-ben alsó határként a 22. terhességi hetet jelöli meg, a gesztációs hetek ismeretének hiányában az 500 g-os súlyhatárt javasolja a koraszülöttség alsó határának. Magyarországon 1998-tól az alsó határt a 24. terhességi hétben rendeletileg szabályozták.

Az 1950-es években hazánkban a koraszülési gyakoriság 6% körüli értéket mutatott, az 1970-es években azonban 11% fölé emelkedett. A terhesgondozás és a szülé-

szeti ténykedés színvonalának következetes javítása eredményezte azt, hogy napjainkra ez az érték 8–9%-os szintre csökkent (46). Nemzetközi összehasonlításban ez még mindig magas, további javulást jelenleg nehéz elképzelni. Egyrészt a rendeleti változással évente kb. 200–300-al több immaturus újszülött fog születni, másrészt a terhességi diagnosztika fejlődésével az indukált koraszülések száma emelkedni fog. Ugyanakkor rendkívüli jelentőségű az a tény, hogy a szülések száma csökken. Hazánkban 1992-ben 121 724 élve született újszülöttből 1540-et regisztráltak 1500 g alatti súllyal, míg 1997-ben 100 350-ből 1252-t. A Pécsi Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának adatait az 1. táblázat tartalmazza. A szülések száma csaknem 20%-kal csökkent, a koraszülöttek száma emelkedett, főleg az 1500 g alatti, igen alacsony súlyú – very low birth weight (VLBW) – koraszülöttek csoportjában. Ez részben azzal magyarázható, hogy klinikánk regionális centrum, a 32. gesztációs hét alatti koraszülések zömében itt zajlanak, az újszülött osztály 1991 óta működik PIC-ként, a centralizáció elvei talán jobban megvalósulnak régióinkban. Érdekes összehasonlítani a halálozási adatokat is. A 750 g alatti kategóriában eredményeink nem adnak meglepő eredményre okot, bár a nemzetközi irodalomban is hasonló adatokat közölnek (2). A 750–999 g-os kategóriában egyértelműen javult a túlélési esély, a többi súlycsoportban is hasonló tendenciák érvényesülnek, amit a kedvezőbb személyi és tárgyi feltételek eredményeként értékelhetünk. Ugyanakkor több haláleset történt alacsonyabb szülésszám mellett, miután nagy számban születtek immaturus újszülöttek (a halottak 34,3%-a 750 g alatti súllyal született). Az 1998-as adatainkat tanulmányozva további jelentős javulást észleltünk, a VLBW koraszülöttek halálozása 21,4%-ra csökkent, az 1000–1499 g közötti csoportban 4,5%.

**1. táblázat:** A Pécsi Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1992-ben és 1997-ben született újszülöttek 28 napon belüli halálozása

Súly (g)	1992-ben született	1992-ben meghalt (%)	1997-ben született	1997-ben meghalt (%)
≤ 749	0	0	15	12 (80,0)
750–999	8	5 (62,5)	24	7 (29,2)
1000–1499	39	11 (28,2)	61	13 (21,3)
1500 alatt összesen	47	16 (34,0)	100	32 (32,0)
1500–1999	60	5 (8,3)	66	1 (1,5)
2000–2499	121	4 (3,3)	94	2 (2,1)
Koraszülött összesen	228	25 (11,0)	260	35 (13,5)
> 2500	1492	3 (0,2)	1130	0
Összesen	1720	28 (1,6)	1390	35 (2,5)
Koraszülött frekvencia	13,1%		18,7%	



**2. táblázat:** A 32. gesztációs hétnél korábban született újszülöttek klinikai adatai a Pécsi Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának beteganyagában 1996–1997-ben

	Kezelés nélkül	Anyai steroid	Fetalis steroid
Esetszám	25	38	21
Gesztációs kor (hét)	28 ± 2,0	28,6 ± 1,7	29,5 ± 1,9
Születési súly (g)	1209 ± 482	1261 ± 360	1217 ± 393
Súlyos IRDS (+++ / +++)	15 (60%)	16 (42%)	3 (14%)
Lélegeztetés (nap)	4,5 ± 2,9	4,4 ± 3,2	1,3 ± 1,4*
Súlyos IVH (III–IV)	6 (24%)	7 (18%)	2 (9,5%)
28 napos túlélés	14 (56%)	31 (82%)	19 (90%)
		AS vs. KN	FS vs. KN
RR		1,46	1,62
CI		1,01 ± 2,13	1,11 ± 2,35

Rövidítések: IRDS = idiopathiás respiratoricus distress szindróma; IVH = intraventricularis haemorrhagia; AS = anyai steroidkezelés több, mint 24 órával a szülés előtt; KN = kezelés nélkül; FS = fetalis steroid; RR = relatív rizikó; CI = 95% confidencia intervallum

\*p < 0,05

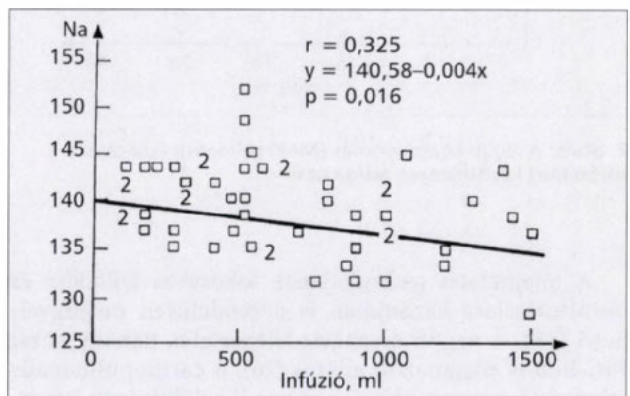
## A koraszülés vezetése

A koraszülések okainak feltárása, a megelőzés lehetőségeinek kutatása ma is a szülészeti ténykedés egyik legnagyobb problémája. A koraszülöttek életkilátásait döntően meghatározza, hogy milyen állapotban születnek. Az elmúlt évtizedekben az anyai steroid-prophylaxis bevezetése, a tocolyticus terápia alkalmazása, valamint a császármetszés gyakoribbá válása azt eredményezte, hogy az asphyxia gyakorisága csökkent. A koraszülöttek leggyakoribb betegsége az idiopathiás respiratoricus distress szindróma (IRDS), kialakulása annál valószínűbb, minél alacsonyabb a gesztációs kor. A 28. hétre született koraszülöttek kb. 80%-ban várható, mortalitása ebben a kategóriában 40% körüli, a szövödmények száma magas. Megelőzésére Liggins és Howie megfigyelése alapján került bevezetésre az anyai steroidkezelés, melynek hatására a II. típusú pneumocytákban fokozódik a surfactant produkciója (22). Sajnálatos módon hazánkban a kezelés nem általános, egy közelmúltban végzett felmérés azt igazolta, hogy a 32. hét előtt, 1500 g alatti súllyal született koraszülötteknek csak 20%-a részesült ebben a prevencióban. Az is kiderült azonban, hogy a koraszülöttek életkilátásait prognosztizáló CRIB (clinical risk index for babies) score a prophylaxisban részesült koraszülöttekben kedvezőbb (23). Klinikánk perinatológiai munkacsoportja évtizedek óta kitüntetett figyelemmel tanulmányozza ezt a területet, ennek eredményeként beteganyagunkban a preventív steroidkezelés gyakorisága 60% feletti. Új módszerek bevezetésével is sikeres próbálkozások történtek, az idő előtti burokrepedés konzervatív kezelése (6), a megkevesbedett magzatvíz amnioinfúzióval történő pótlása lehetővé tette a terhesség prolongálását (45). Ennek eredményeként a magzati tüdő funkcionális érésének fokozódását és a magzat súlyának növekedését tudtuk elérni. Állatkísérletes adatok meggyőző eredményeinek ismeretében (31) kidolgoztuk a méhen belüli, közvetlenül a magzatnak intramuscularisan adott, egyszeri steroidkezelés módszerét és alkalmaztuk gondosan szelektált beteganyagon (43, 44). Eredményeink azt igazolják, hogy ennek az invazív kezelésnek van létjo-

gosultsága, a koraszülöttek életkilátásai javulnak, az IRDS kialakulása kevésbé valószínű, a betegség lefolyása kedvezőbb, fokozottan érvényesülnek a steroid extrapulmonalis kedvező hatásai is és alacsonyabb a szövödmények száma (2. táblázat).

A tocolyticus kezelés jelentősége abban rejlik, hogy az uterus kontrakcióinak felfüggesztésével biztosítja azt az időt (24–48 óra), ami az anyai steroidkezelés hatásának eléréséhez szükséges és a cAMP-szint növelésével közvetlenül is fokozza a surfactantszintézist. Kedvező hatásai mellett anyai és magzati mellékhatásokkal is kell számolnunk. Azokban az esetekben, amikor kevés a remény sikeres alkalmazására, a súlyos magzati mellékhatások miatt célszerűbb használatától eltekinteni (7).

Általánosságban elmondható, hogy a császármetszés gyakoribb alkalmazásának eredményeként jobb állapotban születnek a koraszülöttek. Magyarországon a sectio cesarea gyakorisága 1997-ben 15,8%, klinikánkon 24% volt (elsősorban a koraszülések magas száma miatt). A császármetszés hatása az újszülöttek cardiorespiratoricus adaptációjára összetett folyamat. A spontán szüléssel összehasonlítva kedvezőbb, hogy kisebb traumát jelent a koraszülött számára, ugyanakkor elmarad a pulmonalis folyadék szülés alatti kompresszió miatti csökkenése, kedvezőtlenebb a pulmonalis folyadék felszívódását elősegítő hormonális háttér, lényegesen kisebb a szülés alatti fejre ható kompressziót követő catecholamin és cortisol produkció (5). Mindezek értelmében az IRDS lefolyása kedvezőbb lehet a jobb általános állapot miatt, ugyanakkor gyakorisága fokozódhat az 1500 g feletti koraszülötteknél, valamint „wet lung” kialakulásával is kell számolnunk. A szülés alatti anyai folyadékbevitel ugyan csak befolyásolhatja az újszülöttek állapotát, hypoglycaemia alakulhat ki (37), valamint az extrém folyadékbevitel következtében transitoricus tachypnoe (35). Vizsgálatainkkal igazoltunk (33), hogy a szülés alatt alkalmazott infúzió mennyisége és a köldökvér Na-szintje között szoros kapcsolat van (1. ábra). Ha a hidráltás jelzőjeként értékeljük a Na-koncentrációt, akkor mindenképp említésre méltó, hogy az 500 ml-nél több infúziót kapott anyák magzatainak  $1/3$ -ában a köldökvér Na-koncentrációja 135 mmol/l alatti érték volt. Ezt azért kell hangsúlyozni, mert hyponatraemiás köldökvér mellett a „wet lung” kialakulása 4,5-ször gyakrabban fordul elő (35).

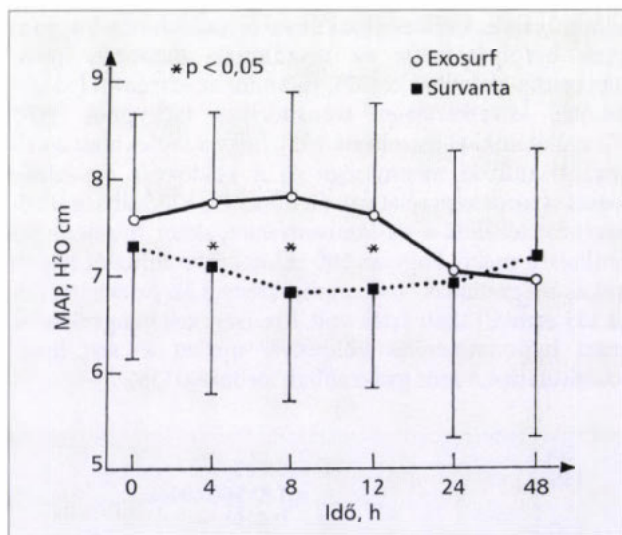


**1. ábra:** A köldökvér Na-koncentrációja és az anyai infúzió mennyisége közötti kapcsolat.  
(A Magyar Nőorvosok Lapja szerkesztőségének engedélyével)



## A koraszülöttek adaptációja

Az IRDS gyakorisága miatt a pulmonalis adaptáció a legnagyobb jelentőségű. Az exogén surfactantkezelés feltételeinek magyarországi megteremtésével nagymértékben javultak a minőségi túlélés esélyei (3, 21). Ma már természetes és mesterséges alapanyagú készítmények egyaránt rendelkezésre állnak (Survanta, Curosurf, Alveofact és Exosurf), az utóbbiak alkalmazása mellett lassabb stabilizálódást lehet megfigyelni, ami lehet kedvező hatása is (különösen 1000 g alatti súly esetén). Vizsgálatainkkal mi is azt találtuk, hogy természetes alapanyagú készítmény adása után már 4 órával szignifikánsan kisebb légúti középnyomással elérhető a megfelelő oxigenizáció (2. ábra). Újabban próbálkozások történtek közvetlen magzati surfactantkezeléssel is, a biztató eredmények további kiterjedt vizsgálatok elvégzését indokolják (4, 43, 44). A PIC-ek számára bármelyik készítmény központi támogatásból igényelhető volt. Hazánkban a PIC-ekben 1997-ben 5788 újszülöttet ápoltak, az IRDS-ben szenvedők magas száma miatt a szakárca surfactantkezelésre 50 millió forintot biztosított. Az Amerikai Egyesült Államokban kimutatták, hogy a 32. gesztációs hét előtt születettek 20%-a részesült anyai steroid-prophylaxisban, ha az arányt 60%-ra sikerülne emelniük, akkor ez 157 millió \$ megtakarítást jelentene évente. Ezt figyelembe véve elgondolkodtató, hogy a szintén 20%-os hazai prevenció ráta emelése mennyi megtakarítást eredményezhetne az egészségügyi költségvetés számára.



2. ábra: A légúti középnyomás (MAP) változása különböző surfactant készítmények adása után

A lélegeztetés technikájának fokozatos fejlődése és monitorizálása hazánkban is örömdetesen megfigyelhető (38). A nagyfrekvenciás lélegeztetés néhány hazai PIC-ben is alkalmazott eljárás (26). A cardiopulmonalis adaptáció zavarait kísérő hormonális változások ismertek (36), a folyamat noninvazív monitorizálása azonban nem megoldott kérdés. A Doppler echocardiographia alkalmazása hasznos információkat szolgáltat (20), hát-

ránya azonban, hogy nem folyamatos. Az impedancia cardiographia kedvező lehetőségnek mutatkozik, alkalmazásával hazai tapasztalatok is vannak (42). Munkacsoportunk is igazolta, hogy koraszülöttekben is alkalmazható, a rendkívül gyors, megszületés utáni változások jól követhetők (3. táblázat) és folyamatos mérésekkel trendanalízis végezhető, az inotrop szerek hatékonysága is vizsgálható.

3. táblázat: Hemodinamikai változások regisztrálása impedancia cardiographiás vizsgálattal

Posztnatális kor (perc)	Z <sub>0</sub> (ohm)	HR (/perc)	SV (ml)	CO (l/perc)	SVR (dinxcm <sup>-5</sup> )
30	36,1	130	3,7	0,48	8952
35	36	129	3,8	0,49	8744
40	36,2	128	3,4	0,45	9485
45	35,1	146	3,5	0,52	8309
50	34,7	141	5,2	0,74	5814
55	34,3	145	5,8	0,83	5139
60	33,9	142	7,7	1,1	3995

Rövidítések: Z<sub>0</sub> = alapimpedancia; HR = szívfrekvencia; SV = stroke volume; CO = cardiac output; SVR = szisztémás vasculáris resistencia

Az 1500 g alatti koraszülöttek 1/3-ában hyponatraemia és késői metabolikus acidózis alakul ki az első életheteken (39). Ennek kompenzálására igen jelentős endocrín változások indulnak meg (40). A renális tubuláris Na-vesztés következtében kialakult hyponatraemiás állapot Na-szupplementációval megelőzhető és a következményes hormonális változások is mérsékelhetők (8, 9, 41, 47), a súlyfejlődés és neurológiai kimenetel kedvezően alakul.

Az adaptáció zavarai és a szövődmények kialakulásában fontos szerepet játszanak a szabad gyökök. A reaktív oxigénmetabolitok elleni védekezés javításának lehetőségeit hazai munkacsoportok is vizsgálták (27, 28).

A fejlett országokban a csecsemőhalálozás kb. 30%-át okozzák a súlyos fejlődési rendellenességek. A gyermeksebészeti szemléletváltozás és a javuló technikai feltételek jelentős szerepet játszottak abban, hogy a koraszülöttek életkilátásai javultak (oesophagus atresia eredményes műtéti megoldása), azonban bizonyos esetekben (hernia diaphragmatica) nem kielégítő a fejlődés. Az újszülöttsebész együtt a genetikussal, szülésszel és neonatológussal meghatározó szerepet játszik a testileg, vagy testileg és szellemileg károsodott magzat, majd újszülött állapotának értékelésében, a kezelés várható eredményességének megítélésében, a döntést etikai dilemmák nehezítik (30).

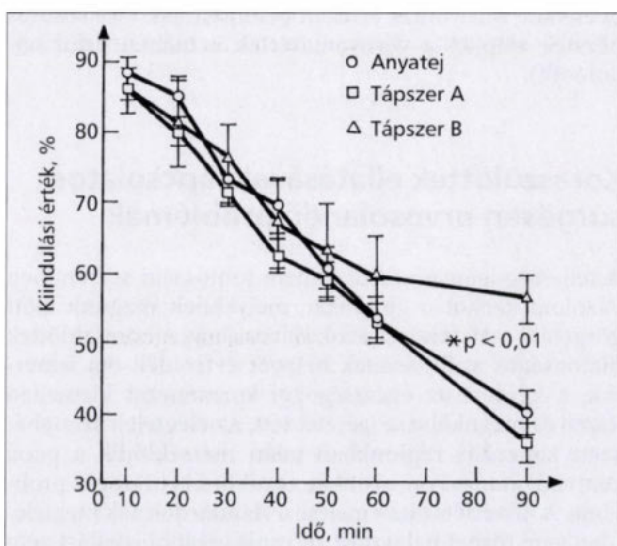
A koraszülöttek ellátása során jelentkező további speciális problémák (hőszabályozás, anyagcsere, parenterális táplálás, infekció, idegrendszeri fejlődés stb.) tanulmányozásában a hazai gyermekgyógyász társadalom nemzetközileg is jelentős eredményeket ért el, ezek részletezése meghaladja jelen referátum kereteit. Arra azonban feltétlenül utalni kell, hogy a koraszülöttek javuló túlélésével a károsodott gyermekek abszolút száma nő és a fogyatékosok halálozásának csökkenése ugyancsak magyarázza, hogy arányuk a gyermekpopuláció 5%-ára tehető és a problémák enyhítésére társadalmi összefogás szükséges (24).



A továbbiakban olyan lehetőségekre szeretnénk felhívni a figyelmet, melyek javíthatják a koraszülöttek életminőségét.

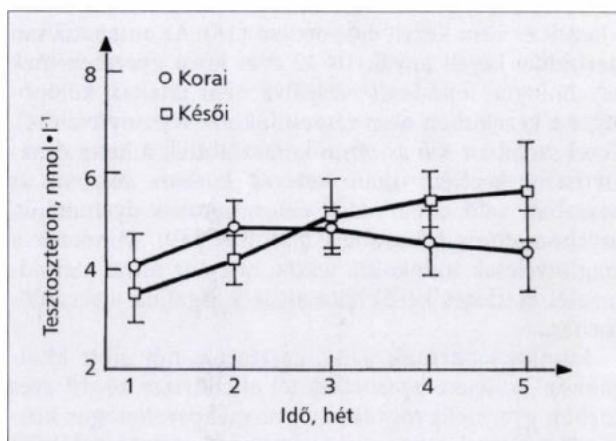
Az újszülöttek ultrahang (UH) szűrővizsgálata egyre inkább elterjed, a terhesség alatt végzett magzati UH-vizsgálat sem teszi feleslegessé azokat (32). Klinikánkon 1990 óta végezzük újszülöttek koponya és hasi UH-szűrővizsgálatát és az 1990–1995-ös éveket felölelő vizsgálatban azt találtuk, hogy 50 súlyos urogenitalis rendellenességből mindössze 8 esetben fedte fel az elváltozást a magzati UH-vizsgálat. Ezen a területen az utóbbi időben öröndetes javulás figyelhető meg. Az érett, egészséges újszülöttek koponya UH-vizsgálata során egyes szerzők 5%-os gyakorisággal találnak patológiás eltéréseket. Koraszülöttek követéses koponya UH-vizsgálata pedig szakmai követelmény, ugyanis a súlyos fokú agyvérzések (IVH) gyakorisága az 1500 g alatti koraszülöttek körében magas (10–30%). Klinikánkon 1997-ben 100 VLBW koraszülöttről 32-t elvesztettünk, 11 esetben detektáltunk IVH-t, 21-nél nem volt lehetőségünk a koponya UH elvégzésére. Az életben maradt 68 koraszülöttről 23-nál nem találtunk eltérést, míg súlyos IVH mintegy 9%-ban fordult elő. A következményes hydrocephalus korai műtéti megoldási lehetőségei kedvezőek lehetnek (19).

Koraszülöttek táplálására elsősorban a saját anyatej a legmegfelelőbb, ugyanis protein- és ásványianyag-tartalma eltérő az érett újszülöttet szült anyák anyatejétől, jobban megfelel a koraszülöttek igényeinek. Az anyatej sóösszetételének hormonális szabályozására irányuló, valamint a tejelválasztás gyógyszeres fokozását bizonyító vizsgálataink alapján javasolhatjuk, hogy koraszülöttet szült anyák tejelválasztásának fokozására metoclopramid-kezelés ajánlható (10). Amennyiben mégis tápszeres táplálásra kényszerülünk, a gyomorürülés UH-os vizsgálata (16) tájékoztat bennünket a különböző tápszerek emészthetőségéről (3. ábra). A parenterális táplálás újabb elveinek megfelelően a glucose infúzió már az első napokban aminosav és zsír adásával egészül ki VLBW koraszülött esetében is (12).



3. ábra: A gyomorürülés ultrahangos vizsgálata anyatejes és tápszeres táplálás után. (Az Archives of Perinatal Medicine szerkesztőségének engedélyével)

Az 1500 g alatti koraszülöttekben anaemia kialakulásával már az első hetekben is számolnunk kell, nem utolsósorban a gyakori vérvételek szükségessége miatt. Erythropoietin- (EPO) kezelés hatására a transzfúziók száma csökkenthető (1). Egészséges férfi önkéntesen végzett vizsgálatokkal igazolták, hogy az EPO hatására fokozódik a tesztoszterontermelés (14). Miután a perinatális periódusban minden hormonális változás rendkívüli jelentőségű a késői következmények miatt, megvizsgáltuk fiú koraszülöttekben, hogy az EPO-kezelés milyen hatást gyakorol a tesztoszteron-produkcióra, ugyanis a tesztoszteron hatással van az immunológiai, idegrendszeri és szexuális fejlődésre. Koraszülöttek 3. életnapon, vagy 3 hetes korban elkezdett EPO-kezelése az 5 hetes megfigyelési időszak alatt nem befolyásolta a tesztoszteron-produkciót (4. ábra). Ennek azért is van jelentősége, mert a táplálékfelvételt és energiaforgalmat szabályozó leptin- és a tesztoszteronszintek közötti fordított kapcsolat fiú koraszülöttekben bizonyított (13).



4. ábra: A tesztoszteron szintek változása fiú koraszülöttek EPO-kezelését követően

4. táblázat: Fizikális aktivitás hatása koraszülöttek súlyfejlődésére

Klinikai adatok	Tornáztatott	Kontroll
Esetszám	20	20
Gesztációs kor (hetek)	30,1 (27–34)	30,3 (29–33)
Születési súly (g)	1325 (930–1560)	1480 (1250–1600)
Súlygyarapodás (g/kg/nap)		
1. hét	-12,1 ± 3,1	-8,3 ± 3,8
2. hét	9,5 ± 2,3	7,2 ± 2,6
3. hét	11,5 ± 2,3	13,6 ± 1,8
4. hét	18,8 ± 3,1	15,8 ± 2,9
5. hét	22,1 ± 2,7	16,3 ± 2,5*

\* p < 0,05

Igen alacsony súlyú koraszülöttekben az osteopenia és patológiás törések kialakulásának lehetőségével is számolnunk kell. Klinikai vizsgálatokkal igazolták, hogy koraszülöttek végtagjainak napi 10–15 perces passzív moz-



gatasával a csontok ásványianyag-tartalma fokozódik, az osteopenia kialakulásának veszélye csökken (25). Gyógytornász közreműködésével került bevezetésre a módszer klinikánkon, ahol a koraszülöttek kedvező súlyfejlődéséről mi is megbizonyosodtunk (4. táblázat). A módszert különösen az édesanyák fogadták kedvezően, akik elsajátíthatják és ellenőrzés mellett végezhetik a beavatkozást (15).

A hazai kábítószerfogyasztás emelkedésével azzal kell számolnunk, hogy emelkedni fog az érintett újszülöttek aránya, ezért fel kell készülnünk erre a lehetőségre is (11).

## Koraszülöttek követéses vizsgálata

Állatkísérletekben az anyai szteroidkezelés hatására emelkedett az intrauterin retardált magzatok, valamint a fejlődési rendellenességek száma. Emberben hasonló elváltozásokat kimutatni nem tudtak. Az első hazai utóvizsgálat már 1984-ben azt igazolta, hogy hatéves korban nincs különbség a szomatikus és neurológiai fejlődésben a kezelt és nem kezelt csoportban (18). Az antenatálisan szteroiddal kezelt anyák 10–12 éves korú gyermekeinek pszichológiai fejlődését vizsgálva nem találtak különbséget a kezelésben nem részesülőkhöz viszonyítva (34). Ezzel szemben Yeh és mtsai koraszülöttek 3 hetes dexamethason-kezelése után két éves korban súlyban és hosszban való elmaradást, neuromotoros dysfunctiót, psychomotoros károsodást igazoltak (49). Mindezek a megfigyelések indokolták tesztik, hogy az anyai szteroidkezelés esetleges késői hatásait is vizsgáljuk a serdülőkorban.

Munkacsoportunk a 36. gesztációs hét előtt klinikánkon született gyermekeknél ellenőrizte 14–16 éves korban gyermekgyógyász és gyermekpsychologus közreműködésével a gyermekgyógyászati statust, valamint a testméreteket és az idegrendszer állapotát. A pszichológiai vizsgálat IQ meghatározásból (Raven-teszt) és interjúkészítésből állt. Anyai szteroidkezelés 53 gyermek esetében történt, 50 gyermek a kontrollcsoportot képezte. A vizsgálat időpontjában mért testsúly, fejkörfogart értékek átlagai közel megegyeznek a két csoportban. Az átlagos testmagasság a kezelt csoportban 160,5 ± 6,4 cm, a kontrollké pedig 164,0 ± 7,2 cm volt. A kezelték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak ( $p < 0,02$ ). A szülők testmagasságának összehasonlításánál azonban kiderült, hogy a gyermekek anyja ugyancsak szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a kontrollcsoportéhoz képest (161,2 ± 5,5 cm vs. 164,2 ± 4,7 cm  $p < 0,01$ ). A pszichológiai vizsgálat az értelmi teljesítményekben lényeges különbséget nem talált. Az átlagos IQ a kezeltékben 103,2, a kontrollokban 105,7 volt, a különbség nem szignifikáns. Az általunk elvégzett vizsgálatokból is az a következtetés vonható le, hogy antenatálisan, az IRDS prophylaxisára a maternak adott steroidnak nincs hosszú távon káros hatása, ugyanakkor jelentősen csökkenti az IRDS előfordulását.

Klinikánk gyakorlatában a koraszülöttek követéses vizsgálatánál gyermekneurológus, szemész, fül-orr-gégész szakorvosok végzik a speciális vizsgálatokat. Szerencsés helyzetben vagyunk, hiszen mindhárom területen a társintézetek elkötelezett érdeklődést tanúsítanak és a sze-

mélyes motiváltság is biztosítja a rendkívül magas szintű ellátást (intézetvezetői példamutatás és szervezés). A szemészeti vizsgálatok hetente (akár többször is) történnek, a beavatkozások (lézer) a Szemészeti Klinikán, ill. válogatott esetekben a Gyermekklinikán (cryopexia) erre a célra speciálisan kialakított műtőben történnek. A Szemészeti Klinika 1982. január 1-től 1996. december 31-ig 5149 koraszülöttet vizsgált klinikánk és a Gyermekklinika centrumainak beteganyagából. Ezen idő alatt 470 esetben igazoltak koraszülött retinopathiát (ROP), 256 esetben spontán regressziót figyeltek meg. Kezelésre 207 esetben került sor. Sajnos, a régióból évente 1–5 vak gyermek regisztrálására is sor kerül. Az utóbbi évek megfigyelése azt igazolja, hogy bizonyos eseteken a vak-ság okaként döntően az alacsony gesztációs kor felelős, ugyanis abban az esetben, ha a corpus vitreum fejlődése megreked, az arteria hyaloidea perzisztálása és a kifejezett retinalis éretlenség mellett limitáltak a terápiás lehetőségek (17).

A hallásvizsgálásra kidolgozott új módszer lehetővé tette betegágy mellett az otoacusticus emisszió komputeres vizsgálatát és a halláskárosodottak kiszűrését (Pytel-sofver TEOAE). Az újszülöttek között a hallás súlyos károsodásával 0,3%-ban számolhatunk, az enyhébb formák előfordulási gyakoriságáról megoszlanak a vélemények. Koraszülöttek vizsgálata azt igazolta, hogy jelentős arányban található gondozást igénylő kóros eltérések (50).

Koraszülöttek utánvizsgálata során kiderült, hogy vérnyomásuk adolescens korban már magasabb, mint érett újszülöttként világrajött kortársaiké (29), cardiovascularis betegségek magasabb arányban fordulnak elő közöttük felnőttkorban. A PIC-ek megalakulásával a koraszülöttek regisztrálása és nyomon követése lehetővé teszi hazánkban is, hogy adatokat gyűjtsünk egykori koraszülötteink kockázati tényezőiről. Kiterjedt klinikai és endocrinológiai vizsgálatok indultak meg az elmúlt években Magyarországon (48). Ennek azért van jelentősége, mert a magas vérnyomás a vezető halálokok között szerepel és a perinatális időszak eseményei a későbbi életkor vérnyomás értékeit befolyásolják (szélsőséges nézetek alapján a vérnyomásérték a méhen belül kódolódik).

## Koraszülöttek ellátásával kapcsolatos sürgősen orvosolandó problémák

A teljesség igénye nélkül és nem fontossági sorrendben vázolom azokat a gondokat, melyeknek magunk előtt görgetése csak fokozza azok súlyosságát. A koraszülöttek biztonságos szállításának hiányát évtizedek óta ismerjük, a kérdést az egészségügyi kormányzat kiemelten kezeli és megoldására ígéretet tett. Az elégtelen szívsebészeti kapacitás régióinkban talán mérséklődik a pécsi centrum átadásával, azonban továbbra is országos probléma. A nővérlétszám emelése a standardoknak megfelelően nem tűrhet halasztást, ugyanis további javulást nem remélhetünk igen drága berendezések vásárlásától sem, ha ezen a területen nem történik felzárkózás. A nosocomialis infekciók aránya a nyugati centrumokban 13–30%



közötti értéket mutat, ha ma Magyarországon az infektációs esetek egy centrumban halmozódnak (ami a fentiek értelmében nem „magyarázhatatlan”), azonnal súlyos mulasztásokkal vádolnak bennünket. A jelenlegi elégtelen finanszírozási rendszer számos centrum működését már ma veszélyezteti, különösen az egyetemi intézmények helyzete tartható nehezen. Saját – rendkívül óvatos – számításaink alapján is kb. 500 000 Ft-tal nagyobb az intézeti ráfordítás, mint az OEP-től a gyógyításért kapott összeg egy 1000 g alatti, életben maradt koraszülött esetében. Miért és miből kell az intézménynek ezt „kigazdálkodni”? Sajnos nemcsak a PIC-ek, hanem dolgozói is szűkösen élnek. Kimutatott tény, hogy az Amerikai Egyesült Államokban az intenzív újszülöttek ápolása az egyik legnehezebb tevékenység, a rengeteg stressz és a páciensek elvesztése miatt érzett kudarc következtében magas a pályát elhagyók, depressziósok aránya. Hazánkban a személyzet áldozatvállalása nem tükröződik sem az anyagi, sem az erkölcsi elismertség szintjén, ennek következtében enerválttá válhat az egész PIC-hálózat. A hazai centrumok osztályozása és műszerfejlesztése a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően (I-es, II-es, III-as szintű betegellátás) szintén sürgős teendőink közé tartozik. Kíváncsok volna olyan véradás és vértárolás bevezetése, ami lehetővé teszi, hogy a koraszülötteket minél kevesebb donortól származó vérral kelljen transzfundálni.

## Génuszok, akik „high risk” újszülöttek voltak

A neonatológia gyorsan fejlődő tudomány, a gyermekgyógyászati világkongresszusokon az előadások fele kapcsolatos neonatológiai kutatásokkal, hazánkban is számos disszertáció íródott neonatológiai témakörben. Mindezen ismeretek és technikai háttér hiányában is maradtak életben olyan koraszülöttek és veszélyeztetett újszülöttek a régmúlt időkben, akiknek munkássága nélkül mai életünk másképp is alakulhatott volna. *Kepler* német csillagász és matematikus 1571-ben született hét hónappal, becsült IQ-ja 160 volt, 59 évig élt és alkotott maradandót. *Newton* brit matematikus, fizikus és csillagász 1642-ben született karácsonykor, 3 fontot nyomott és súlyos respiratoricus tünetei voltak. Becsült IQ-ja 170 volt és 85 évet élt. *Voltaire* francia író és filozófus 1694-ben született és még aznap megkeresztelték, mert kevés esélyt adtak neki az életre. Becsült IQ-ja 180, 84 évig élt. *Goethe* német költő 1749-ben született 18 éves édesanyjának 3 napos halálos agóniáját követően és halottnak hitték. Testét órákig dörzsölték borral, mire kinyitotta a szemét. *Churchill* 1874. november 30-án született, pedig csak a következő év januárjára várták. Szivarozott és sok whiskyt ivott a nagyformátumú politikus és 91 évet élt. *Picasso* 1881-ben született és halvaszülöttnak látszott, a bába magára is hagyta, de szerencsére *Don Salvador* (nagy gyakorlattal rendelkező orvos nagybátyja) felélesztette és 92 évet élt. *Roosevelt* 1882-ben született és chloroform túlادagolás következtében majdnem meghalt az édesanyja szülés közben. A 10 fontos újszülött nem vett levegőt, cyanoticus volt és szájától szájig lélegeztetéssel élesztették fel. Bizonyára folytathatnák a sort,

azonban a génuszok életrajzírói általában nem részletezik a megszületés körülményeit. Talán sok szubjektív elem is átszővi ezeket a legendákat, de mindezek ellenére mi neonatológusok is meríthetünk reményt és jóslathatunk ígéretes jövőt napjaink koraszülötteinek.

**IRODALOM:** 1. *Adamovich K., Szász M.*: Erythropoietinkezelés hatása koraszülöttek transfúziós igényére. *Gyermekgy.*, 1998, 49, 74–80. – 2. *Bloomfield, T. H., Hawkins, D. F.*: Delivery and survival rate of the premature newborn of a hypertensive mother. *New Trends Perinat. Gest. Hypertension*, 1990, 1, 305–310. – 3. *Büky, B., Dévay, G., Várady, E. és mtsai*: Treatment of severe hyaline membrane disease with surfactant (Curosurf). *Acta Paediatr. Hung.*, 1990, 30, 351–365. – 4. *Cosmi, E. V., La Torre, R., Di Iorio, R. és mtsai*: Surfactant administration to the human fetus in utero: a new approach to prevention of neonatal respiratory distress syndrome (RDS). *J. Perinat. Med.*, 1996, 24, 191–193. – 5. *Csaba I., Sulyok E., Ertl T.*: A császármetszést követő újszülöttkori respiratorikus distress syndroma pathomechanizmusáról. *Orv. Hetil.*, 1978, 119, 2623–2627. – 6. *Csaba I. F., Sulyok E., Ertl T. és mtsai*: Idő előtti burokrepedés és koraszülés. *Orvosképzés*, 1980, 55, 350–359. – 7. *Csaba I., Sulyok E., Varga L.*: A béta-mimetikus tokolízis fetális és neonatális hatásai. *Az orvostudomány aktuális problémái*. 1986, 50, 133–156. – 8. *Ertl, T., Sulyok, E., Németh, M. és mtsai*: The effect of NaCl supplementation on the postnatal development of plasma prostaglandin E and F<sub>2a</sub> levels in premature infants. *J. Pediatr.*, 1982, 101, 761–763. – 9. *Ertl, T., Sulyok, E., Varga, L. és mtsai*: Postnatal development of plasma prolactin level in premature infants with and without NaCl supplementation. *Biol. Neonate*, 1983, 44, 219–223. – 10. *Ertl, T., Sulyok E., Hartmann G. és mtsai*: Az anyatej prolaktin és dopamin szintjének változása metoclopramide kezelés hatására. *Magyar Nőorv. L.*, 1992, 55, 360–363. – 11. *Ertl, T., Gill, W. L., Martinez, B. T.*: Maternal cocaine use and neonatal pathophysiology. *Acta Paediatr. Hung.*, 1994, 34, 61–71. – 12. *Ertl T.*: Parenterális táplálás hatása a sav-bázis háztartásra újszülöttkorban. *Gyermekgy.*, 1996, Különkiadás, 69–76. – 13. *Ertl, T., Funke, S., Sárkány, I. és mtsai*: Postnatal changes of leptin levels in full-term and preterm neonates: Their relation to intrauterine growth, gender and testosterone. *Biol. Neonate*, 1999, 75, 167–176. – 14. *Foresta, C., Mioni, R., Bordon, P.*: Erythropoietin stimulates testosterone production in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78, 753–756. – 15. *Füge I., Ertl T., Szabó I.*: A mozgásterápia szerepe a koraszülöttek csontosodási zavarának megelőzésében. *Magyar Nőorv. L.*, 1998, 61, 377–379. – 16. *Hadzsiev, K., Thurzó, V., Ertl, T. és mtsai*: Ultrasound examination of gastric emptying in preterm infants. *Archives of Perinatal Medicine*, 1998, 4, 45–48. – 17. *Horváth, A.*: Results of evaluating, treating, and following up of patients with retinopathy of prematurity during the last 15 years. *Progress in retinopathy of prematurity*. (Szerk.: Reinbaldi, A., Di Pietro, M., Scuder, A., Malerba, E.) Kugler Publications, Amsterdam/New York. 1997, 161–169. old. – 18. *Horváth, I., Adamovich, K., Arató, J. és mtsai*: Normal physical and mental development of 6-year-old children whose mothers were treated antenatally with prednisolone. *Acta Paediatr. Hung.*, 1984, 25, 395–398. – 19. *Horváth Z., Vető F., Vida G. és mtsai*: Koraszülöttek posthaemorrhagiás hydrocephalusának endoskópos kezelése. *Gyermekgy.*, 1997, 48, 204–208. – 20. *Katona M., Kertész E.*: Kisvérköri nyomás mérése Doppler-echocardiographia segítségével gépi lelegettetett újszülöttekben. *Gyermekgy.*, 1993, 4, 279–287. – 21. *Kovács A., Jancsó Gy., Büky B. és mtsai*: Surfactantkezelés koraszülöttek respirációs distress-szindrómájában. Magyarországi multicentrikus vizsgálat. *Gyermekgy.*, 1993, 44 (Suppl. 6.), 450–459. – 22. *Liggins, G. C., Howie, R. N.*: A controlled trial of antepartum glyocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, 1972, 50, 515–523. – 23. *Machay T., Szabó M.*: Személyes közlés. – 24. *Méhes K.*: Gyermekegészségügyünk egyes vonásairól. *Egészségügy és piacgazdaság*. Magyarország az ezredfordulón. Szerk.: Glatz F. Budapest. 1998, 193–208. old. – 25. *Moyer-Mileur, L., Leutke-meier, M., Boomer, L. és mtsai*: Effect of physical activity on bone mineralisation in premature infants. *J. Pediatr.*, 1995, 4, 620–623. – 26. *Nobilis A., Machay T., Harmath Á. és mtsai*:



Nagyfrekvenciás lélegeztetés hatása a koraszülöttek szén-dioxid eliminációjára. *Gyermekgy.*, 1998, 49, 135–138. – 27. Oroszlán G., Sanderud J., Saugstad O. és mtsai: D-Penicillinamin: régi gyógyszer, új indikáció? A D-Penicillinamin csökkenti a szabad gyökök indukálta kísérletes pulmonális hypertenziót. *Orv. Hetil.*, 1992, 134, 2835–2839. – 28. Papp A., Németh I., Pelle Z.: Az antioxidánsok preventív hatásának retrospektív biokémiai vizsgálata a retinopathia prematurorum kezelésében. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 1021–1026. – 29. Pharoah, P. O. D., Stevenson, C. J., West, C. R.: Association of blood pressure in adolescence with birthweight. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 1998, 79, F114–F118. – 30. Pintér A.: Hippokratész vagy Taigetosz-etikai dilemmák az újszülöttsebészetben. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 115–119. – 31. Polk, D. H., Ikegami, M., Jobe, A. H. és mtsai: Postnatal lung function in preterm lambs: Effects of a single exposure to betamethasone and thyroid hormones. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 172, 872–881. – 32. Rubecz I., Kodala I., Gasztonyi V. és mtsai: Vesefejlődési rendellenességek újszülöttkori szűrővizsgálata. Klasszikus diagnosztika, rizikócsoporthoz és rutinszűrés. *Orv. Hetil.*, 1991, 132, 585–589. – 33. Sárkány I., Ertl T., Thurzó V. és mtsai: A szülés alatti anyai infúziós kezelés hatása az újszülött adaptációjára. *Magyar Nőorv. L.*, 1992, 55, 81–84. – 34. Schmand, B., Neuvel, J., Smolders-de Haas, H. és mtsai: Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 1990, 86, 58–64. – 35. Singhi, S., Choo-kang, E.: Maternal fluid overload during labour: transplacental hyponatraemia and risk of transient tachypnea in term infants. *Arch. Dis. Child.*, 1984, 59, 1155–1158. – 36. Seri, I., Rudas, G., Bors, Z. és mtsai: Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatr. Res.*, 1993, 34, 742–749. – 37. Soltész Gy., Pap M., Schultz K. és mtsai: Miért nem csökken az újszülöttkori hypoglycaemia gyakorisága? *Orv. Hetil.*, 1985, 126, 1333–1336. – 38. Somogyvári Zs.:

Újszülöttek ágymelletti légzésfunkciós vizsgálataival szerzett 7 éves tapasztalatokról. *Gyermekgy.*, 1995, 46, 544–552. – 39. Sulyok, E.: The relationship between electrolyte and acid-base balance in the premature infant during early postnatal life. *Biol. Neonate*, 1971, 17, 227–237. – 40. Sulyok, E., Németh, M., Tényi, I. és mtsai: Postnatal development of renin-angiotensin-aldosterone system in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr. Res.*, 1979, 13, 817–820. – 41. Sulyok, E., Gyódi, Gy., Ertl, T. és mtsai: The influence of NaCl supplementation on the postnatal development of urinary excretion of noradrenaline, dopamine and serotonin in premature infants. *Pediatr. Res.*, 1985, 19, 5–8. – 42. Sulyok, K.: Measurement of circulation parameters of neonates by impedance cardiography. *Cardiol. Hung.*, 1996, (Suppl.), 23–25. – 43. Szabó I., Ertl T., Vizer M. és mtsai: Új eljárások a respiratoricus distress szindróma megelőzésére. *Magyar Nőorv. L.*, 1997, 60, 189–194. – 44. Szabó, I., Ertl, T., Vizer, M. és mtsai: In utero fetal steroid or surfactant treatment and perinatal outcome. In: *New Insight in Obstetrics and Gynecology* (Szerk.: Ottosen, B., Tabor, A.), Parthenon Publishing (Carnforth, Lancs) 1998, Chapter 16, 116–121. old. – 45. Szabó, I., Szilágyi, A., Gács, E. és mtsai: Amnioinfusion for management of preterm prelabour rupture of membranes. *Lancet*, 1993, 341, 443–444. – 46. Szabó I.: Kóros vajúdás és szülés. A szülészet-nőgyógyászat tankönyve. Szerk.: Papp Z. Semmelweis Kiadó, Budapest. 1998, 397–490. old. – 47. Tulassay, T., Rascher, W., Seyberth, H. W. és mtsai: Role of atrial natriuretic peptide in sodium homeostasis in premature infants. *J. Pediatr.*, 1986, 109, 1023–1027. – 48. Tulassay T.: Személyes közlés. – 49. Yeh, T. F., Lin, Y. I., Huang, C. C. és mtsai: Early dexamethasone therapy in preterm infants: A follow up study. *Pediatrics*, 1998, 101, 917. – 50. Vincze O., Pytel J., Ertl T. és mtsai: Univerzális újszülöttkori objektív hallásszűrés kezdeti tapasztalatai. *Fül-orr-gégégyógy.*, 1998, 44, 77–84.

(Ertl Tibor dr., Pécs, Édesanyák útja 17., 7624)

## Szerzőink figyelmébe!

Tájékoztatjuk tisztelt Szerzőinket, hogy az Orvosi Hetilapban történő megjelentetésre szánt tanulmányaik biometria tervezésében és az értékelés módszereire vonatkozó tanácsadásban készséggel áll rendelkezésükre szerkesztőségi munkatársunk **Dinya Elek dr.** (Munkahelyi telefon: 265-5532)

## Kampányrészvételre van szüksége? Hívja a Pharmacross Kft-t!

**Tapasztalt orvos/patikalátogatóink azonnali kezdéssel az Ön rendelkezésére állnak az ország egész területén. Kérje referencialistánkat és/vagy ismertetőnket!**

**Pharmacross Kft., 1146 Bp., Hermina út 57–59. Telefon/fax: 252-1363, 252-2668**



# Hepatitis G vírus infekció vesetranszplantált és dializált gyermek és felnőtt betegekben

Szabó Attila dr.<sup>1,2</sup>, Heemann Uwe dr.<sup>2</sup>, Müller Veronika dr.<sup>2</sup>, Reusz György dr.<sup>1</sup>, Sallay Péter dr.<sup>1</sup>, Viazov Sergej dr.<sup>3</sup> és Tulassay Tivadar dr.<sup>1</sup>

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. sz. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)<sup>1</sup>

Esseni Orvostudományi Egyetem, Nefrológiai Osztály (igazgató Thomas Philipp dr.)<sup>2</sup>

Virologiai Intézet, Essen (igazgató: Michael Roggendorf)<sup>3</sup>

A közelmúltban egy új humán hepatitis vírust, a hepatitis G vírust sikerült izolálni és azonosítani. Vizsgálatunk célja hemodializált, peritoneális dialízissel kezelt és vesetranszplantáción átesett, valamint egészséges gyermek és felnőtt populációban a hepatitis G vírus prevalenciájának megállapítása volt reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakció és egy új teszt segítségével, amellyel a vírus elleni anti-E2 antitest mutatható ki. A vírus RNS prevalenciája magasabb volt a vesebetegekben, mint a kontrollcsoportban. A különbség a transzplantált csoport és a kontroll között bizonyult szignifikánsnak. Az anti-E2 antitestet illetően, amely a múltban lezajlott infekció jelzője, nem találtunk különbséget a csoportok között. A dialízis hosszabb tartamát és a transzfúziók nagyobb számát találtuk a vírusinfekcióra prediszponáló tényezőknek. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő dializált és vesetranszplantáción átesett betegek rizikócsoportba tartoznak a hepatitis G vírus fertőzést illetően. A hepatitis G vírus RNS magasabb prevalenciája az anti-E2 antitest hasonló előfordulási gyakorisága mellett a vizsgált betegekben a kontrollhoz képest az immunuszupprimált állapot rosszabb rezolúciós képességével állhat összefüggésben.

**Kulcsszavak:** hepatitis G vírus, dialízis, vesetranszplantáció

**Hepatitis G virus infection in adults and children after renal transplantation and on dialysis.** Recently, a new human virus hepatitis G virus was identified. The aim of the present study was to use a combination of the reverse transcription-polymerase chain reaction and a new test for antibodies to the viral envelope protein E2 to assess the prevalence of hepatitis G virus infection in sera of children and adults treated with hemodialysis or peritoneal dialysis as well as in sera of those who underwent renal transplantation. Hepatitis G virus RNA prevalence was higher in the whole group of patients with renal failure than in control group. The difference between hepatitis RNA prevalence in transplanted group and in control group was found to be significant. Anti-E2, which is considered as an indicator of a past hepatitis G virus infection, were detected in the similar rate in the treated and control subjects. Time on hemodialysis was significantly longer in hepatitis G virus infected patients as compared to uninfected patients and all patients with hepatitis G virus RNA have a history of blood transfusions. Patients with renal failure treated with dialysis or subjected to renal transplantation are at increased risk of acquiring the hepatitis G virus infection. Higher rates of the hepatitis G virus RNA and similar prevalence of anti-E2 in patients with renal failure as compared to controls suggest that the rate of hepatitis G virus infection resolution in immunosuppressed patients with renal failure might be lower than in immunocompetent subjects.

**Key words:** hepatitis G virus, dialysis, kidney transplantation

A különböző fertőzések mindmáig a vezető morbiditási és mortalitási okok közé tartoznak dializált veseelégtelenségben szenvedő betegekben, csakúgy mint szervtranszplantáción átesett immunuszupprimált egyénekben. Az egyik leggyakoribb fertőző megbetegedés ezen betegcsoportokban a hepatitis B (HBV) és hepatitis C (HCV) vírus fertőzés. A HBV fertőzések száma köszönhetően a higiénés rendszabályok szigorodásának és a vakcináció bevezetésének csökkent. A HCV fertőzések aránya a diali-

zált betegekben világszerte még mindig 10–24% között mozog. Az utóbbi években sikerült bizonyítani, hogy vannak nem-A nem-E hepatitis fertőzések. Ezek hátterében 1995-ben egy új fertőző ágenszt az ún. GB vírus C-t, vagy másnéven hepatitis G vírust (HGV) azonosítottak (11, 17).

A HGV egy a Flavivírusok családjába tartozó RNS vírus, amely kb. 9400 kilobázis nagyságú. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a fertőzés terjedése hasonló a HCV fertőzéshez (2, 3, 12, 17, 23). HGV RNS nagyobb prevalenciáját számos betegcsoportban kimutatták: 1. akut és krónikus hepatitisben, 2. multitranszfundált egyénekben és intravénás drogélvezőkben, 3. hemofiliásokban, 4. hemodializáltakban (3, 4, 6, 7, 16, 17, 19, 21, 24).

Klinikai jelentősége a HGV fertőzésnek még nem tisztázott. Bár leírták kóroki szerepét fulmináns, akut és krónikus hepatitis kialakulásában is, a legtöbb publikált adat a HGV kóroki szerepét illetően egymásnak ellentmondó (9).

**Rövidítések:** ALT = alanin-aminotranszferáz; Anti-E2 = burok (envelop) ellenes antitest; CAPD = folyamatos ambuláns peritonális dialízis; cDNS = komplement dezoxiribonukleinsav; HBsAg = hepatitis B vírus felszíni antigén; HBV = hepatitis B vírus; HCV = hepatitis C vírus; HD = hemodialízis; HGV = hepatitis G vírus; RNS = ribonukleinsav; RT-PCR = reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakció; NTx = vesetranszplantáció; TBEV = tick-borne encefalitisz vírus



A közelmúltig az egyetlen lehetőséget a fertőzés kimutatására a RT-PCR jelentette. Ezzel azonban csak a zajló aktív fertőzés volt detektálható, mert a HCV fertőzéssel ellentétben a virémia idején semmilyen antitest nem detektálható a betegekben. Jelenleg rendelkezésünkre áll egy szerológiai marker, amellyel a burok elleni (envelop protein 2) antitestet (anti-E2) tudjuk kimutatni és így jelzést kaphatunk a múltban lezajlott infekcióról (5, 15, 20). Az esetek legnagyobb százalékában a vírus RNS és az anti-E2 egyidőben nem detektálható. Ezen tulajdonsága alapján a HGV különbözik a HCV infekció lefolyásától, hasonlít viszont egyéb Flavivírusokra, pl. tick-borne encefalitisz vírusra (TBEV).

A következő klinikai vizsgálatban RT-PCR és ELISA segítségével HGV RNS és anti-E2 antitest kimutatását végeztük felnőtt és gyermek hemodializált (HD), CAPD kezelt és vesetranszplantáción (NTx) átesett egyénekben. További lehetséges kapcsolatot kerestünk a HGV fertőzés és májbetegsége jellemző laboratóriumi markerek között. Az adatok, amelyeket a vizsgálatokból nyertünk segíthetnek minimalizálni a fertőzés rizikóját mind a betegek, mind a kezelő személyzet részére a dialízis és transzplantációs centrumokban.

## Betegek és metodika

A vizsgálatba 148 felnőtt és 27 gyermek hemodializált, CAPD kezelt vagy vesetranszplantáción átesett egyént vontunk be az Esseni Egyetemi Klinika Nefrológiai Osztályáról és a Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Gyermekklinikájáról. A felnőttek közül 31 (22 férfi; 53 ± 15 év) és a gyermekek közül 10 (6 fiú; 10–20 év) állt HD kezelés alatt. 25 felnőtt (16 férfi; 47 ± 15 év) és 5 gyermek (2 fiú; 7–18 év) került CAPD kezelt csoportba. Vesetranszplantáción pedig 92 felnőtt (46 férfi; 49 ± 13 év) és 12 gyermek (8 fiú; 10–24 év) esett át. A már egyszer transzplantált egyéneket kizártuk a HD és CAPD csoportból. A felnőttek 2 és 252 hónap, a gyermekek 3 és 30 hónap közötti ideig voltak hemodializálva. Ugyanez az idő a CAPD csoport

ban 6–288 hó, illetve 3–37 hó volt. A vesetranszplantáció óta eltelt idő felnőtteknél 1 és 204, míg gyermekeknél 3 és 122 hónap között változott. Valamennyi transzplantált prednisolon, azathioprin és/vagy cyclosporin A kezelésben részesült. Alanin-amin-transzferáz (ALT) szintet a rutin diagnosztikában használt módszerekkel határoztuk meg a vizsgált egyénekben. Kontrollként 128 szervdonor, 368 egészséges véradó felnőtt és 40 húgyúti infekció miatt ambulanciánkon járt gyermek szérumát használtuk.

### Reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakció

A betegektől levett szérum mintákból a HCV RNS-t „Amplicor” (Roche Diagnostic system) segítségével határoztuk meg. A HGV RNS-t RT-PCR metodikával vizsgáltuk (22). 140 µmol szérumból QIAamp Viral RNA Kit (QIAGEN) segítségével az RNS-t kivontuk és komplement DNS-re (cDNS) egy oligonukleotid primer segítségével átírtuk (YK-877 5'-AACGACACCTTAGATCCCCAGC-CC). Az így előállított cDNS-sel először egy 35 ciklusból álló polimeráz láncreakciót végeztünk az YK-877 és az (YK-874 5'-CTGATGTTTGCTAGCCTGTGTGAGA) primer segítségével. A második polimeráz láncreakciót szintén 35 ciklussal a (YK-876 5'-CCTTACAGTCCTTATTGCTTCCTC) és a (YK-1183 5'-CAGAAC-CATACAGCCTATTGTGAC) primerekkel végeztük. Mindegyik ciklus egy 94 °C-os 1 perces, majd 60 °C-os 1 perces és egy 72 °C-os 2 perces szakaszból állt. A végterméket agaróz gél elektroforézis segítségével szeparáltuk és ethidium bromid festés segítségével tettük láthatóvá. Minden 20 próbához 2 pozitív és 2 negatív kontrollt használtunk. A szérum mintákból HBsAg és anti-HCV kimutatást ELISA módszerrel (Sorin Biomedica) végeztük. Az anti-E2 antitest vizsgálatot „Anti-HGenv” immunoassay (Boehringer Mannheim) végeztük.

### Statistikai analízis

Eredményeket a  $\chi^2$  és Mann-Whitney-tesztek segítségével elemeztük. A  $p < 0,05$  értékeket adtuk meg szignifikáns különbségként a csoportok között (8).

## Eredmények

Az 1. és 2. táblázatban foglaltuk össze a HGV, HCV és HBV vizsgált markereinek eredményeit a felnőtt és a gyermek populációban. Mind felnőttekben, mind gyere-

**1. táblázat:** HGV, HCV és HBV infekció markereinek prevalenciája krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttekben és szerv-, valamint vérdonorokban

Csoport	N	HGV RNS (%)	Anti-E2 (%)	HCV RNS (%)	Anti-HCV (%)	HBsAg (%)
Vesepótló kezelésben részesült	148	17 (11,5)	19 (12,8)	12 (8,1)	17 (11,5)	9 (6,1)
Hemodialízis HD	31	3 (9,7)	4 (12,9)	0	2 (6,5)	3 (9,7)
Peritoneális dialízis CAPD	25	0	5 (20)	2 (8,0)	2 (8,0)	0
Vesetranszplantáltak RTx	92	14 (15,2)*	10 (10,9)	10 (10,9)	13 (14,1)	6 (6,5)
Véradók	368	nt	40 (10,9)	nt	nt	nt
Szervdonorok	128	7 (5,5)	14 (11,1)	nt	nt	nt

\* A vesetranszplantált betegekben a HGV RNS prevalenciája szignifikánsan nagyobb volt, mint a szervdonorokban ( $p = 0,028$ ).  
nt: nem tesztelt

**2. táblázat:** HGV, HCV és HBV infekció markereinek prevalenciája krónikus veseelégtelenségben szenvedő és húgyúti infekció miatt kezelt gyermekekben

Csoport	N	HGV RNS (%)	Anti-E2 (%)	HCV RNS (%)	Anti-HCV (%)	HBsAg (%)
Vesepótló kezelésben részesült	27	5 (18,5)*	5 (18,5)	3 (11,1)	3 (11,1)	9 (6,1)
Hemodialízis HD	10	0	1 (10)	3 (30)	3 (30)	3 (9,7)
Peritoneális dialízis CAPD	5	1 (20)	0	0	0	0
Vesetranszplantáltak RTx	12	4 (33,3)**	4 (33,3)	0	0	6 (6,5)
Húgyúti infekció (UTI)	40	1 (2,5)	3 (7,5)	nt	nt	nt

\*,\*\* Az összes vesepótló kezelésben részesülő beteg, illetve a vesetranszplantált gyermekek HGV RNS prevalenciája szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrollcsoporté (\* $p = 0,042$ , \*\* $p = 0,007$ ), nt: nem tesztelt



kekben a HGV prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a vesetranszplantáción átesett betegekben (15,2 és 33,3%) a kontrollokhoz (5,5 és 2,5%) képest. Érdekes módon a felnőttek között a CAPD, míg a gyermekeknel a HD csoportban egy betegnél sem tudunk HGV fertőzést igazolni. A többi vizsgált csoportban a HGV prevalenciája magasabb volt a kontrollokhoz képest, de ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk azonban, amennyiben valamennyi vesepótló kezelésben részesülő egyént (HD, CAPD és NTx) egy csoportnak tekintettük (11,5 és 18,5%) és összehasonlítottuk a kontrollokkal (5,5 és 2,5%).

Nem találtunk egyetlen anti-E2 antitest pozitív szérumot sem a CAPD kezelték között a gyermek populációban. A többi csoportban nem volt szignifikáns különbség az anti-E2 prevalenciáját illetően. Összesen 24,3%-a a gyermek betegeknek volt aktívan fertőzött, vagy esett át a múltban HGV infekción, míg ugyanez az arány a kontrollokban 16,4 és 10% volt. Azokban a csoportokban, ahol egyetlen HGV RNS vagy anti-E2 antitest pozitív esetet sem találtunk, a vizsgált személyek kis száma lehet a magyarázat. Más vizsgálatok a HGV RNS és anti-E2 antitest egyidőben való jelenlétét a betegek kevesebb mint 1%-ban írták le. Érdekes, hogy a vizsgált gyermekek között egynél mi mindkét markert egyidőben ki tudtuk mutatni a szérumból. Egyetlen HGV és HCV vagy HBV koinfekciót sem találtunk vizsgálatunk során.

A demográfiai, biokémiai és virológiai adatokat hasonlítottuk össze a következő lépésben a HGV RNS és anti-E2 antitest pozitív és negatív egyénekben mindkét korosztályban. Eredményeinket a 3. és 4. táblázat mutat-

ja. Nem találtunk szignifikáns különbséget a nem, kor, HCV RNS, anti-HCV és HBsAg prevalencia, az ALT-érték és a transzfúziók számát illetően felnőttekben. A felnőtt korosztályban a dialízis ideje szignifikánsan hosszabb volt a HGV RNS pozitív betegekben. Gyermekeknel az összes HGV RNS pozitív egyén fiú volt. A kor, HCV RNS, anti-HCV és HBsAg előfordulása nem különbözött a csoportok között. Kiemelendő, hogy mind a felnőtt, mind a gyermek populációban a fertőzött vagy fertőzésen átesett személyek mindegyike kapott vérkészítményt. Gyermekeknel a dialízis kezdete óta eltelt idő szintén hosszabb volt, de a különbség nem volt szignifikáns. A HGV RNS pozitív gyermek populációban 2 betegnél találtunk emelkedett szérum ALT-szintet. Közülük az egyiknél a májbetegség klinikai jeleit is észleltük (icterus). Ennek a betegnek azonban már korábban is ismert volt autoimmun májbetegsége. A másik gyermek a májbetegség klinikai tüneteit nem mutatta, és az emelkedett ALT-szint más ismert okát kimutatni nem tudtuk. Az anti-E2 antitest pozitív személyeknél egyik vizsgált paramétert illetően sem találtunk eltérést a negatívokhoz képest.

## Megbeszélés

Keveset tudunk még az újonnan felfedezett HGV epidemiológiájáról, transzmissziójáról és klinikumáról. Amióta leírták a HGV parenteralis átvitelét a hemodializált betegek a magasabb rizikójú csoportba tartoznak a fertőzést illetően (1). Perzisztáló infekció kialakulása szempontjából veszélyeztetettek a folyamatos immun-suppresszív kezelés alatt álló betegek (10, 13).

3. táblázat: HGV, RNS és anti-E2 antitest pozitív és negatív felnőttek összehasonlítása

	HGV RNS		Különbség	Anti-E2 antitest		Különbség
	pozitív (n = 17)	negatív (n = 131)		pozitív (n = 19)	negatív (n = 129)	
Férfi	14 (82%)	70 (53%)	n. s.	10 (53%)	74 (57%)	n. s.
Kor (év)	45 ± 13*	49 ± 14	n. s.	49 ± 15	49 ± 14	n. s.
HCV RNS	0	12 (9,2%)	n. s.	2 (10,6%)	10 (7,8%)	n. s.
ALT (U/l)	10 ± 7	8 ± 4	n. s.	8 ± 3	9 ± 4	n. s.
Dialízis időtartama (hónap)	68 (25–138)**	23 (2–288)	s.	37 (11–252)	38 (2–288)	n. s.
Transzfúziók	17 (100%)	89 (68%)	n. s.	14 (74%)	92 (71%)	n. s.

\* átlag ± SD, \*\* középtérték (minimum-maximum), n. s.: nem szignifikáns, s.: szignifikáns

4. táblázat: HGV RNS és anti-E2 antitest pozitív és negatív gyermekek összehasonlítása

	HGV RNS		Különbség	Anti-E2 antitest		Különbség
	pozitív (n = 5)	negatív (n = 22)		pozitív (n = 5)	negatív (n = 22)	
Fiú	5 (100%)	11 (50%)	n. s.	4 (80%)	12 (54,4%)	n. s.
Kor (év)	15,8 ± 5,7*	15 ± 4,8	n. s.	14,6 ± 4,7	15,5 ± 5,2	n. s.
HCV RNS	0	3 (14,3%)	n. s.	1 (20%)	2 (9,1%)	n. s.
ALT (U/l)	53,2 ± 62,5	8,5 ± 5	n. s.	12,2 ± 4,7	19,6 ± 41,3	n. s.
Dialízis időtartama (hónap)	27,4 (3–30)**	18,6 (3–20)	n. s.	23,4 (4–29)	19,5 (5–28)	n. s.
Transzfúziók	5 (100%)	12 (57%)	n. s.	4 (80%)	13 (59%)	n. s.

\* átlag ± SD, \*\* középtérték (minimum-maximum), n. s.: nem szignifikáns



Jelenleg csak két metodika ismert a HGV fertőzés kimutatására. Az egyik az RT-PCR, amellyel a vírus RNS detektálása lehetséges szérumból és a zajló akut vagy krónikus infekció jelzője. A másik egy ELISA-teszt, amelynek segítségével a vírus E2 protein ellen termelődött antitestet tudjuk kimutatni és ezzel a múltban lezajlott HGV fertőzést jelezni (20). Csak a két módszer együttes alkalmazásával lehetséges egyes rizikócsoportokban a vírus pontos előfordulását és prevalenciáját vizsgálni.

Néhány tanulmányban beszámoltak a HGV infekció prevalenciájának növekedéséről immunuszupprimált, csakúgy mint reguláris HD kezelés alatt álló betegekben (10–13). Vizsgálatunkban a vesetranszplantáción átesett és tartós immunosuppresszív kezelés alatt álló egyénekben szignifikánsan magasabb HGV infekció előfordulást találtunk, mint a kontrollokban. Az irodalomban leírt adatokkal ellentétben a HD populációban a HGV fertőzés aránya nem volt szignifikánsan nagyobb a kontrollokhoz képest. Ezt magyarázhatja mind a felnőtt, mind a gyermek csoportban lévő betegek kis száma, mind pedig HD betegeink alacsony átfertőzöttsége is. Összességében azonban a vesepótló kezelésben részesült betegek rizikója nagyobb a HGV infekciót illetően mint az egészségeseké.

Az E2 antitest előfordulása a vírus RNS-sel szemben hasonló az egyes csoportokban. Ennek az ellentmondásnak a magyarázata lehet, hogy az immunuszupprimált állapot elősegíti a perzisztáló virémia kialakulását (20). A HGV infekció rezolúciója ezekben a betegekben igen ritkán következik be. Ezt több jelenleg publikált adat is alátámasztja. Elsőként Neilson és mtsai írtak le nagyobb HGV RNS prevalenciát csontvelő-transzplantáción átesett betegekben (13).

Vizsgált betegeink közül 1 gyermekben találtunk anti-E2 és RNS pozitivitást egyidőben. A többi betegnél az anti-E2 antitest megjelenése a virémia elvesztésével járt. Ez a megfigyelés megegyezik a mások által leírt vizsgálatokéval. Elmondhatjuk tehát, hogy a HGV és a HCV különböző virológiai és szerológiai profillal karakterizálható. Míg HCV fertőzés esetén az RNS pozitív betegekben az anti-HCV perzisztálását találjuk, addig ez a HGV fertőzésre nem jellemző.

Vizsgálataink során nem találtunk egyetlen rizikófaktor sem, amely az anti-E2 antitest perzisztálásával párhuzamosan jelentkezik. A HGV RNS pozitív egyénekben hosszabb ideje tartó dialízis és a vértranszfúziók száma látszik predisponáló tényezőnek a virémia kialakulására. Ezek az eredmények jól kiegészíthetők a Masuko és mtsai által leírt vizsgálatokat, ahol 16 HGV RNS pozitív hemodializált beteg egy részénél bizonyítani tudták a transzfúzióval történő fertőzést (12). A többi betegnél azonban csak feltételezhető volt a dialízis során történt infekció. Ezt támasztja alá még nem közölt vizsgálatunk is, amelyben a vírus genetikai analízisével sikerült bizonyítani a hemodialízis során történt fertőződést.

A HGV RNS pozitivitás a különböző dialízis centrumokban igen különböző. Ez a különbség talán az eltérő földrajzi, szociális és egészségügyi helyzettel magyarázható. A vírus RNS prevalenciája azonban azonos országon belül is különböző lehet az egyes centrumok között. Ennek egyik magyarázata a különböző transzfú-

ziós módszerek és az eltérő higiéniai szabályozásban keresendő, csakúgy mint a HCV vírusnál. Egy másik lehetséges magyarázat az RT-PCR reakcióhoz választott nem optimális primer, amely alacsonyabb RNS pozitivitást mutathat. Ennek oka az a nemrégiben tett megfigyelés, hogy a HGV genomjának egyes régiói sokkal variábilisabbak mint más régiók és az innen választott primer fals negatív eredményeket mutathat (14).

A HGV vizsgálatának egyik legfontosabb kérdése, hogy a vírus okoz-e megbetegedést, különösen az eddig ismert hepatitiszekhez hasonlóan a human populációban. Vizsgálataink során a felnőtt betegekben semmilyen jelet nem találtunk hepatitisre utaló megbetegedésnek. Egyik HGV RNS vagy anti-E2 antitest pozitív beteg sem volt icterusos, és egyik vizsgált személyben sem találtunk emelkedett szérum májenzim értékeket. A gyermek populációban 2 HGV pozitív gyermeknél észleltünk májenzim emelkedést, és ezek közül 1 gyermek volt icterusos. A gyermeknek azonban már korábban igazolt autoimmun hepatitisze zajlott. A másik betegnél a HGV pozitivitáson kívül az emelkedett enzimszintnek egyéb magyarázatát nem találtuk. Eredményeink hasonlóak a mások által már leírtaknak és felvetik a kérdést, hogy a HGV tekinthető-e patogén vírusnak. Mindezek megválaszolására a jelenleginél nagyobb számú, prospektív klinikai és epidemiológiai vizsgálat szükséges.

OTKA F029782 és ETT 081/98 támogatásával.

**IRODALOM:** 1. Alter, H. J., Bradley, D. W.: Non-A, non-B hepatitis unrelated to the hepatitis C virus (non-ABC). *Semin. Liver Dis.*, 1995, 15, 110–120. – 2. Alter, H., Nakatsuji, Y., Melpolder, J. és mtsai: The incidence of transfusion associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N. Eng. J. Med.*, 1997, 336, 747–754. – 3. Alter, M., Gallagher, M., Morris, T. és mtsai: Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 741–746. – 4. De Lamballerie, X., Charrel, R. N., Dussol, B.: Hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334, 1549. – 5. Dille, B. J., Surowy, T. K., Gutierrez, R. A. és mtsai: An ELISA for detection of antibodies to the E2 protein of GB virus C. *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, 458–461. – 6. Fehér J., Lengyel G.: Az újonnan felfedezett hepatitis vírusok-GB, G-epidemiológiája és klinikai jelentősége. *Orv. Hetil.*, 1997, 138 (1), 3–6. – 7. Forn, X., Fernandez-Llana, P., Costa, J. és mtsai: Hepatitis G virus infection in a haemodialysis unit: prevalence and clinical implications. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1997, 12, 956–960. – 8. Hartung, J.: Lehr und Handbuch der angewandten Statistik, 6<sup>th</sup> ed. Munich: R. Oldenburg Verlag, 1987. – 9. Heringlake, S., Osterkamp, S., Trautwein, C. és mtsai: Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. *Lancet*, 1996, 348, 1626–1629. – 10. Kudo, T., Morishima, T., Tsuzuki, K. és mtsai: Hepatitis G virus in immunosuppressed paediatric allograft recipients. *Lancet*, 1996, 348, 751. – 11. Linnen, J., Wages, J. Jr., Zhang-Keck, Z.-Y.: Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transmissible agent. *Science*, 1996, 271, 505–508. – 12. Masuko, K., Mitsui, T., Inane, K. és mtsai: Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334, 1485–1490. – 13. Neilson, J., Harrison, P., Milligan, D. W. és mtsai: Hepatitis G virus in long-term survivors of haematological malignancy. *Lancet*, 1996, 346, 1632–1633. – 14. Okamoto, H., Nakao, H., Inoue, T. és mtsai: The entire nucleotide sequence of two GB virus C/hepatitis G virus isolates of distinct genotypes from Japan. *J. Gen. Virol.*, 1997, 78, 737–745. – 15. Ross, R. S., Viazov, S., Schmitt, U. és mtsai: Distinct prevalence of antibodies to the E2 protein of GB virus C/hepatitis G virus in different part of the world. *J. Med. Virol.*, 1998, 54, 103–106. – 16. Sampietro, M., Badalamenti, S., Graziani, G. és mtsai: Hepatitis G virus infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 1997, 51,



348–352. – 17. Simmons, J. N., Leary, T. P., Dawson, G. J. és mtsai: Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med.*, 1995, 1, 564–569. – 18. Szabo, A., Sallay, P., Kribben, A. és mtsai: GBV-C/HGV infection in children on dialysis and after renal transplantation. *Ped. Nephrol.*, 1998, 12, 93–95. – 19. Szabo, A., Viazov, S., Heemann, U. és mtsai: GBV-C/HGV infection in renal dialysis and transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1997, 12, 2380–2384. – 20. Tacke, M., Kiyosawa, K., Stark, K. és mtsai: Detection of antibodies to a putative hepatitis G virus envelope protein. *Lancet*, 1997, 349, 318–320. – 21. Tsuda, F., Hadiwandowo, S., Sawada, S. és mtsai: Infection with GB virus C (GBV-C) in patients with chronic liver disease or on maintenance hemodialysis in Indonesia. *J.*

*Med. Virol.*, 1996, 49, 248–252. – 22. Viazov, S., Riffelmann, M., Khoudyakov, Y. és mtsai: Genetic heterogeneity of hepatitis G virus isolates from different parts of the world. *J. Gen. Virol.*, 1997, 78, 577–581. – 23. Wang, J. T., Tsai, F. C., Lee, C. Z. és mtsai: A prospective study of transfusion-transmitted GB virus C infection: Similar frequency but different clinical presentation compared with hepatitis C virus. *Blood*, 1996, 88, 1881–1886. – 24. Yoshida, M., Okamoto, H., Mishiro, S.: Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet*, 1996, 346, 1131–1132.

(Szabó Attila dr., Budapest, Bókay J. u. 53. 1083)

## A Springer Orvosi Kiadó kínálatából

### Cserhalmi Livia: Szívelégtelenség

A szívelégtelenség ma világszerte a legjelentősebb cardiovascularis szindróma. Észlelése, diagnosztikája és kezelése az alapellátás orvosai számára is fontos feladat. A könyvben hangsúlyt kap a betegség patofiziológiája, a bal kamrai funkciózavarok oki szerepe. A terápia új lehetőségeire és a gondozás szempontjaira is kitér a szerző.

Ár: 1390,- Ft

### Hoffbrand–Pettit: A klinikai haematologia alapjai

A Blackwell Science kötetének magyar fordítása összefoglalja mindazt, amit ma tudnunk kell a hematológiáról. A molekuláris biológia, immunológia és élettan rohamos fejlődésével kibővültek a véresejtképzés, leukaemogenezis, immungenetika, antenatalis diagnózis és haemoglobinopathiák fejezetei. A vérképzőszervi betegségek terápiájának gyors fejlődése indokolta az allogén és autológ csontvelő-átültetés, növekedési faktorok, kemoterápia és thrombolysis kérdéseinek részletesebb tárgyalását. A könyv végén a Magyarországon gyakran alkalmazott gyógyszerek indexe és részletes tárgymutató található.

Ár: 4900,- Ft

### Károlyi–Brachmann: Az implantálható kardioverter defibrillátor

A hirtelen szívhalál által veszélyeztetett betegek kiszűrése és megfelelő ellátása a belgyógyász-kardiológus egyik legfontosabb feladata. Súlyos kamrai ritmuszavar esetén az utóbbi évtizedek legnagyobb előrelépését az implantálható kardioverter-defibrillátor terápia jelenti. A könyv ismerteti a terápia indikációit, a beültetés előtti vizsgálatokat, az implantációs technikákat és a készüléket. Mintegy 400 fős beteganyag tapasztalatai alapján tárgyalja a betegek posztoperatív gondozását, a lehetséges komplikációkat és azok elkerülésének módjait.

Ár: 1490,- Ft

### Petri Gizella: Fitoterápia az orvosi gyakorlatban

Az utóbbi időkben a „szintetikus” gyógyszerek mellett egyre nagyobb szerepet kapnak a gyógyításban a gyógynövénykészítmények. Ezek többnyire gyógytermékek, amelyek hatóanyagai nem vagy alig toxikusak, hosszú távon is alkalmazhatók, egymással jól kombinálhatók. Jelen művében a szerző a klinikum oldaláról vizsgálja és mutatja be a gyógynövényeket, a belőlük készült fitofarmakonok hasznát, hasznosíthatóságát. Gyógynövények regisztrált gyógyszerkénti, valamint gyógytermékként való felhasználását, hatásos teakészítmények receptúráit foglalja össze minden fitoterápiát folytató, illetve iránta érdeklődő szakember számára.

Ár: 2200,- Ft

### Köves Péter (szerk.): Az obstruktív alvási apnoe szindróma

Századunk derekán az alváskutatás fejlődése nyomán egyre inkább előtérbe került az alvás biológiai szerepének vizsgálata. Az alvásgyógyászat egyik legfontosabb területe az alvási apnoe tünetegyüttese, amely a populáció 2–4%-át érinti. Jelentős szerepet játszik a dementia és a hypertonia epidemiológiájában, valamint az elalvások balesetek számának növekedésében. Felismerése és korai diagnózisa jelentős kivizsgálási és kezelési költséget takarít meg, és az érintett populáció állapotának romlását is megelőzheti.

E könyv multidiszciplináris megközelítéssel mutatja be az alvási apnoe szindrómát. A neurológus, pulmonológus, fül-orr-gégész, fogász és belgyógyász társszerzők leírták a diagnosztikus és terápiás kérdéseket és teendőket. Az érintett szakmák mellett e könyvet haszonnal forgathatják a háziorvosok, a munkaegészségüggyel foglalkozók és a medikusok.

Ár: 1590,- Ft



### **Cziffer Endre (szerk.): Operatív töréskezelés**

A műtéttani szakkönyvet mintegy negyven traumatológus szakember írta. Főbb részei: 1. Történeti, balesetbiztosítási és epidemiológiai vonatkozások. 2. Általános tudnivalók, biomechanika, csontgyógyulás, implantátumok. 3. Töréssztályozások, technikai megoldások, szegezések, kompressziók, külső rögzítés. 4. Törések testtájak és végtagok szerint. 5. Nyílt törések. 6. Gyermekkori törések. 7. Álízületek. 8. Fertőzések, termovízió. 9. Utókezelés, kodifikáció.

A könyvben igen gazdag illusztrációs anyag, mintegy 4000 vonalas ábra, illetve radiológiai és klinikai felvétel szerepel, amely elválaszthatatlan egységet képez a szöveggel.

Ár: 9900,- Ft

### **Levene-Calnan: Bőrgyógyászati atlasz**

A könyv a Mosby sikeres Color Atlas of Dermatology kiadványának magyar változata. Könnyen áttekinthető, a 450-nél is több színes fotó mellett csak ábramagyarázó szövegek találhatók. Minden kórkép több változatban is szerepel benne.

Elsősorban bőrgyógyászok számára nélkülözhetetlen a bőrgyógyászati betegségek diagnosztizálásában, de ajánljuk belgyógyászoknak, háziorvosoknak is.

Ár: 490,- Ft

### **Bitter István: Szorongásos kórképek**

A szerző arra vállalkozott, hogy a felnőttkori szorongásos kórképek felismeréséhez és kezeléséhez adjon gyakorlati tanácsokat, elsősorban az alapellátásban résztvevőknek. Segítséget nyújt azoknak a szorongással, szomatikus tünetekkel járó betegségeknek a helyes megítéléséhez, amelyek nem vagy csak nehezen sorolhatók be valamelyik diagnosztikus kategóriába.

Ár: 1590,- Ft

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9. szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítói helyein (Budapesten a Kapás utca 22-ben és a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhid utca 17-ben).

### **Springer Orvosi Kiadó**

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(Nytva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



**Springer**

### **Megrendelőlap** (OH 99/29.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

..... példányban, ..... Ft/db áron,  
..... példányban, ..... Ft/db áron,  
..... példányban, ..... Ft/db áron,  
..... példányban, ..... Ft/db áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a postaköltséget rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
aláírás



# Emberi neutrophil granulocyták mieloperoxidáz-aktivitásának és a belőlük felszabaduló enzim mennyiségének változása ösztrogén hatására

Békési Gábor dr.<sup>1</sup>, Magyar Zoltán dr.<sup>2</sup>, Kakucs Réka dr.<sup>3</sup>, Sprintz Detlef dr.<sup>4</sup>, Kocsis Ibolya dr.<sup>1</sup>, Székács Béla dr.<sup>1</sup> és Fehér János dr.<sup>1</sup>

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)<sup>1</sup>

I. sz. Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Papp Zoltán dr.)<sup>2</sup>

Kísérleti Kutató és II. sz. Élettani Intézet (igazgató: Monos Emil dr.)<sup>3</sup>

Ainring-Mitterfelden, Németország<sup>4</sup>

Az atherosclerosis kialakulásában a szervezetben állandóan termelődő szabad gyököknek jelentős szerep jut. A fehérvérsejtek részvétele az érszűkület létrejöttében többszörösen is igazolást nyert. A hormonálisan aktív korú nők a férfiakhoz képest lényegesen védettebbek a szívizominfarktussal szemben, ami részben endokrinológiai okokkal is magyarázható. A szerzők célul tűzték ki annak vizsgálatát, hogy az ösztrogénterápia befolyásolja-e a szabad gyökök reakciókban részt vevő granulocytá-enzim, a mieloperoxidáz (MPO) sejten belüli aktivitását és a neutrophilekből történő felszabadulásának mértékét. Hormonpótló kezelésben részesülő, menopauzális nőkben (n = 11) az enzim intracelluláris aktivitása és felszabaduló mennyisége egyaránt szignifikánsan növekedett a gyógyszeresedés kezdete előtti időponthoz képest ( $p < 0,001$ ). Az eredmények alapján feltételezhető, hogy az ösztrogének vazoprotektív hatása a MPO enzim befolyásolásán keresztül is megvalósul. A fokozott MPO-aktivitás miatt várható a  $H_2O_2$  (szabad gyök prekursor, az MPO szubsztátja) koncentrációjának csökkenése. Az MPO szerepet játszik a „respiratory burst” terminációjában a NADPH-oxidáz rendszer inaktiválása révén. Az ösztrogén hatására fokozódó intracelluláris MPO-aktivitás és az enzimfelszabadulás-fokozódás tehát a „respiratory burst” során zajló szabadgyök-termelés csökkentésének irányában hat, amely előnyös az érfalvédelem szempontjából. A MPO-aktivitás fokozódás, illetve az ezzel kapcsolatban feltételezhetően létrejövő NADPH-oxidáz-gátlás további pozitív következményekkel járhat a MPO-nak a HDL-anyagcserére és a „foam cell”-ekből történő koleszterin kiáramlásra gyakorolt hatásával, a NADPH-oxidáznak az LDL-oxidációban feltételezett szerepével és a NADPH-nak az NO-szintáz (NOS) enzim kofaktoraként betöltött funkciójával összefüggésben. A szuperoxid anion szintje csökkent a nitrogén-oxid (NO) általa történő semlegesítésének esélyét mérsékli. A vazokonstriktor hatású szuperoxid anion termelésének gátlódása nyilvánvaló előnyöket hordozhat magában. A szerzők által létrehozott, új, gondolati szintézis lehetséges magyarázatul szolgálhat a szteroidkezeléssel járó fokozott infekció hajlam létrejöttére is.

**The changes in the myeloperoxidase activity of human neutrophil granulocytes and in the amount of enzyme deriving from them under the effect of oestrogen.** Free radicals which are produced constantly in the human body have a significant role in the development of atherosclerosis. The responsibility of leukocytes for vascular disease has been proved in several ways. Hormonally active women are protected much more against myocardial infarction than men, which fact can be explained partly by endocrinological reasons, too. The authors have set the aim to investigate whether estrogen therapy effects on the one hand the intracellular activity of the granulocyte-enzyme, myeloperoxidase (MPO), which takes place in free radical reactions and on the other hand the amount of MPO released from neutrophils. In the case of women having menopause and being treated with hormone replacement (n = 11) the intracellular activity and the amount of MPO-release increased significantly as compared to the level at the time of starting taking the medicine ( $p < 0,001$ ). Based on the results it can be supposed that the vasoprotective effect of estrogens is fulfilled through their influence on the MPO enzyme, too. Besides the fact that intensified MPO activity through enhanced consumption might induce the decreased accumulation of  $H_2O_2$  (a reactive oxygen species, substrate of MPO), MPO also has a role in the termination of the whole process of free radical production in granulocytes by the inactivation of the NADPH-oxidase system. This means that the growing intracellular MPO activity and the increased amount of enzyme released induce the decrease of the amount of free radicals produced during the “respiratory burst” and this is advantageous from the point of view of vasoprotection. The increased MPO activity and the NADPH-oxidase inactivation supposed to be elicited by it, might have further positive consequences since MPO has an effect on HDL-metabolism and the outflow of cholesterol from “foam cells”, NADPH-oxidase has a suspected role in LDL-oxidation and NADPH is one of the cofactors of NO-synthase (NOS). The decreased superoxid anion level on the other hand may mitigate the chance of the neutralizing of nitric oxide (NO) by it. The superoxide anion is a potent vasoconstrictor and therefore, its diminished production may be beneficial, i. e. decreases the risk of coronary spasm. The new conceptual synthesis worked out by the authors may provide a possible explanation of the increased susceptibility to infections during steroid treatment, too.

**Kulcsszavak:** ösztrogénpótló kezelés, neutrophil granulocytá aktivitás, szabad gyökök, mieloperoxidáz, vazoprotektív hatás

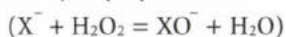
**Key words:** oestrogen replacement therapy, neutrophil granulocyte activity, free radicals, myeloperoxidase, vasoprotective effect



1996-ban Magyarországon 14 087 ember halt meg heveny szívizominfarktusban. E betegség főleg a középkorú férfi populációt sújtja, gyakorisága hazánkban növekszik. 1980 és 1993 között az évi akut infarktus-halálesi szám a férfiaknál 8131-ről 9027-re növekedett csökkenő lakosságszám mellett. (1993 óta minimális javulás tapasztalható.) A férfiak várható élettartama hazánkban ma már csupán 65 év. A menstruáló korban lévő nők védettsége a coronariasclerosisra szemben tapasztalati tény. A százezer férfi, illetve női lakosra jutó akut infarktus-halálozás Magyarországon a 40–44 éves férfiak között 76-nak mutatkozott, ugyanez a szám a megegyező korú nőknél csak 16 volt 1996-ban. A menzesz elmaradása utáni életkorban azonban emelkedik a nőknél is az infarktus kockázata. Az idősebb korosztályban a nők előnye fokozatosan csökken a férfiakkal való összehasonlításban. A 75–79 éves korcsoportban az említett adatok a következők: férfiak: 997; nők: 552. A nők kezdeti 4,75-szörösen jobb helyzete tehát a nyolcadik évtized táján 1,8-szorosra mérséklődik.

Az érszűkület kialakulásának szabadyökök elmélete és a neutrophil granulocyták ebben játszott szerepe lehetséges alternatívát kínálnak a betegség patogenezisének megértéséhez. A szabadyök-reakciók gátolják a szérum elasztáz inhibitor és a prosztaciklin szintetáz aktivitását. Az előbbi gátlása miatt az érfal szöveti elasztázai aktíválódnak, az elasztin keresztükötései elhasadnak, és így az ezeket alkotó lizin oldalláncok reakcióba lépnek a szérumban és az érfalban végbemenő lipidperoxidáció reaktív termékeivel. Lipidperoxid-kalcium-elasztin komplex alakul ki. Az érfallézióban lévő kristályos koleszterin komplement (C5a) aktiváción keresztül a granulocyták aggregációját, kitapadását és a szabadyök-képződéssel járó „respiratory burst” aktiválásával az érfal további károsítását váltja ki. A csökkenő prosztaciklin-szintézis az érfalhoz fokozott thrombocytadhéziót eredményez. A thrombocyták is termelnek reaktív oxigén intermediereket, és ilyen módon is fokozódik az érfal károsodása (16). A neutrophil granulocytákban nagy mennyiségben található mieloperoxidáznak (MPO) szabadyök-termelő reakciókat katalizáló tulajdonságánál fogva feltételezhető szerepe van az LDL-oxidációban, azaz az érszűkület kialakulásának alapját képező folyamatban, ugyanez az enzim viszont növeli a koleszterin kiáramlását az úgynevezett „foam cell”-ekből (32), vagyis az atherosclerosis indulásakor fontos szereppel bíró alakelemekből, és ezáltal tulajdonképpen az érfalkárosodás folyamata ellen hat. A következményeket tekintve tehát két ellentétes hatásról van szó. Logikusnak látszik annak a kérdésnek a felvetése, hogy az ösztrogének befolyásolják-e a granulocyták MPO-aktivitását és a belőlük történő enzim felszabadulását. Kérdés az is, hogy a női hormonok vazoprotektív hatásukat ez úton fejtik-e ki.

A MPO által közvetlenül katalizált egyik reakcióban  $H_2O_2$ -ből és halid ionból baktericid hatású szabad gyökök keletkeznek, melyek a granulocyták fagocitotikus vakuolumaiban hatva a fagocitált részecskék elpusztításának alapvető tényezőjét jelentik.



A mieloperoxidáz aktivitás befolyásolása tehát a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezésére is hatással van.

## Betegek, módszerek és statisztikai analízis

### Betegek

Vizsgálatunkba 13, átlag 56 éves (szélső értékek: 48 és 64), nem dohányzó, menopauzában lévő nőt vontunk be, akik maguk kérték a hormonpótló kezelést. A klinikailag egyébként is indokolt és szükséges, éhgyomri, laboratóriumi vérvételek során nyert mintákat használtuk fel munkánk során (TUKÉB 37/1995 engedély). Két beteg tapasszal történő kezelést kért, így őket nem tudtuk összehasonlítani 11 orális kezelésben részesülő társukkal, akiknél a hormonpótló kezelés céljára a Novo-Nordisk cég Trisequens nevű tablettáját alkalmaztuk. A kezelés során a betegek 12 napig csak ösztrogént kaptak (1 mg ösztriol + 2 mg ösztadiol), ezután 10 napig ösztrogént és gesztagént kombinálva szedtek (1 mg noretiszteron acetát + 1 mg ösztriol + 2 mg ösztadiol). Ezt követően 6 napos újabb periódus következett, melynek során ismételtén csak ösztrogént adtunk, de az első időszakban bevett mennyiségnek csupán a felét (0,5 mg ösztriol + 1 mg ösztadiol). A vérvételi időpontok a következők voltak: ez első gyógyszer bevétele előtt, a 13. nap (a magában való ösztrogénkezelés végén, de a már gesztagént is tartalmazó tabletták szedésének megkezdése előtt) és a következő ciklus 13. napjának reggele. A hiányos kooperáció miatt az utolsó vérvételre a 11 beteg közül csak 6-nál került sor. Vizsgálatunk döntő részében azonban [a 12 napos kezelést követő mieloperoxidáz index (MPXI) és MPO-felszabadulás meghatározásánál] biztosítani tudtuk a megfelelő, 11-es esetszámot. A harmadik időpont tehát a másodikhoz képest kétszer annyi ideig történő, változatlan mennyiségben és monoterápiában való ösztrogén adásának felelt meg úgy, hogy közben tíz napon keresztül ámenetileg még noretiszteron-acetátot is adtunk kiegészítésként, ill. az ösztrogének mennyiségét a következő hat napon át redukáltuk. Ezt követte a második ciklus első 12 napja során végzett teljes dózisu ösztrogén monoterápia, melynek eltelte után történt a harmadik vérvétel.

### Módszerek

A rendelkezésünkre álló anyagokat két irányban dolgoztuk fel. Az egyik, heparinizált vérmintát Ficollra történő felrétegzés és egyórás várákozás után 63 és 72%-os Percollra áthelyezve 25 percen keresztül 1530/min-s fordulatszámmal centrifugáltuk 20 °C-on. Az így különválasztott granulocytákat kétszer mostuk Hanks-pufferben, és centrifugáltuk 1200-as fordulatszámmal. A cső alján összegyűlt sejteket néhány ml pufferral reszuszpendáltuk, majd Türk-oldat segítségével sejtszámolást végeztünk, és a törzsszoldat sejtkoncentrációját úgy állítottuk be, hogy az inkubálás céljára szolgáló lemezen a sejtszám mintánként 500 000 legyen. 90 perces, 37 °C-on történő inkubálást követően pipettával leszívtuk a felülúszót, és azt az esetleges alakelemek eltávolítása céljából 10 percen át 1500/min-s fordulatszámmal ismét centrifugáltuk. E felülúszókat –20 °C-on lefagyasztottuk, és belőlük választott időpontban meghatároztuk a MPO mennyiségét, amely a granulocytákból felszabaduló enzimnek felelt meg. A MPO mennyiségének meghatározására ELISA-technikát használtunk. „Coat”-ként poliklonális anti



MPO-antitest (Dako, Katalógusszám: A 398) került felhasználásra. MPO-standardként Calbiochem terméket alkalmaztunk. A szubsztrát összetétele TMB (tetrametilbenzidin), DMSO (dimetilsulfoxid), nátrium perborát tartalmú foszfát-citrát puffer (Sigma, P-4922) és 1%-os  $H_2O_2$  volt. Az eredményeket mU/ml-ben adtuk meg.

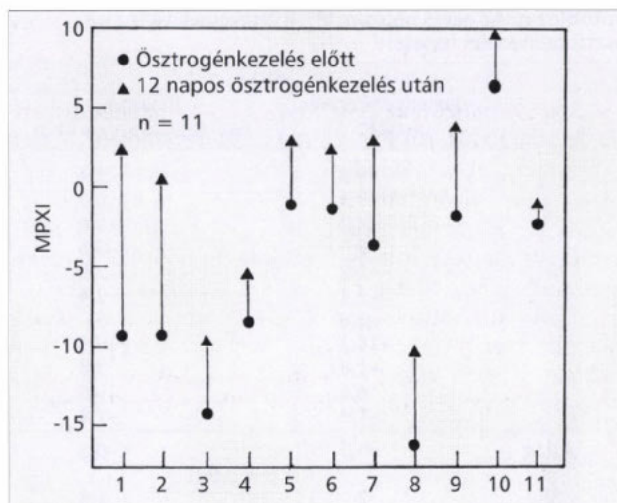
Az intracelluláris enzimaktivitás mérése a Technicon H-3 hematológiai automatán történt (Bayer AG). A neutrophil sejtekhez  $H_2O_2$ -t és a gyártó által javasolt kromogént adva precipitátum keletkezik peroxidáz jelenlétében. A festődés intenzitása a peroxidáz aktivitástól függ, amit a készülék a MPO tartalmú sejtek abszorpciójának detektálásával mér. A sejtek egyenként egy optikus csatornán futnak végig, amelyben két detektor van. Az egyik a sejtek méretének szóródását érzékeli így adva meg és ábrázolva az y tengelyen az egyes sejtféleségek százalékos megoszlását, azaz a kvalitatív vérképet, a másik pedig az abszorpciót rögzíti, és vetíti ki az x tengelyre. A megvilágítást Wolfram lámpa biztosítja. Az eredményeket úgynevezett MPO-index formájában (MPXI) adjuk meg, amely azt jelzi, hogy a vizsgált egyén neutrophil populációjának MPO-aktivitás átlaga mennyiben tér el az átlag népességnél talált nagyságtól. (A normális érték +10 és -10 között mozognak.)

#### Statisztikai analízis

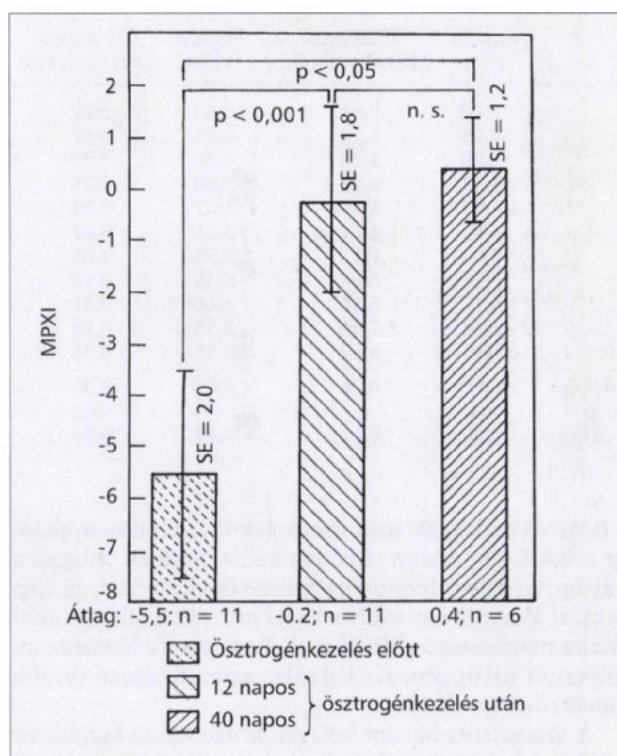
Az adatok feldolgozására a kiindulási és a 12 napos értékek összehasonlításánál kétmintás, párosított T-próbát használtunk, mert itt az esetszám megegyezett, illetve ugyanazon személyek két különböző időpontból származó eredményeiről volt szó. A 40 napos kezelés analízisének azonban a kezdethez képest megváltozott esetszám miatt egyenlő, illetve nem egyenlő szórásnégyzeteknél végzett, kétmintás T-próbát alkalmaztunk.

## Eredmények

Ösztrogénkezeléssel párhuzamosan a MPXI növekedett. A 12 napon át Trisequenssel kezelt eredményeinek átlaga (-0,2) szignifikánsan magasabb volt a kontrollkénál (-5,5) (1. és 2. ábra, 1. táblázat). A fehérvérsejtek száma és a neutrophilek százalékos aránya a vizsgálat során nem mutatott szignifikáns változást (2. táblázat) (kiindulási fehérvérsejtszám átlag: 6,1; kezelés után: 6,56, kiindulási átlagos neutrophil %-os arány: 60,2; kezelés után: 62,0), tehát a megfigyelt sejtpopulációban sem mennyiségi sem minőségi változás nem következett be. Hasonló tendenciát figyelhetünk meg az első és a harmadik vérvételek során mért MPXI értékek összehasonlításakor is ( $p < 0,05$ ). Nem tapasztaltunk szignifikáns összefüggést a második és a harmadik vizsgálati időpont adatai között, tehát az ösztrogénkezelés folytatásával már nem növekedett tovább az index értéke. Igaz, hogy közben átmeneti gesztagenadás (10 napig napi 1 mg noretiszteron-acetát változatlan mennyiségű ösztriol és ösztradiol mellett) és a következő hat napban az ösztrogének dózisének 50%-os csökkentése is megtörtént. Ezek befejeztével azonban újabb 12 napos, eredeti dózisú ösztrogénterápia következett, s csak ezután került sor a harmadik vérvételre. Az esetszám ekkor a kooperáció részleges hiánya miatt csökkent.



1. ábra: Az MPXI értékek változása ösztrogénkezelés hatására. A nyílak alsó, pontszerű része a kezelés előtti, hegye a 12 napos ösztrogénkezelés utáni MPXI értékeket jelöli az egyes betegeknél (1–11-ig).



2. ábra: Az MPXI értékek átlagának változása ösztrogénkezelés hatására.

Az egyes oszlopok az adott vizsgálati napon megjelent betegek (n) átlagos MPXI értékeit ábrázolják. Jól látható a második alkalommal mért MPXI-átlagnak az elsőhöz képest észlelhető szignifikáns növekedése. Nem tapasztaljuk már ugyanezt a második és a harmadik vizsgálati alkalom eredményeinek átlagai között. Az oszlopok alatti számok az eredmények átlagait adják meg.

A 3. ábrán a neutrophil granulocytaiból történő MPO-felszabadulás koncentráció viszonyait mutatjuk be. Az első és második, valamint az első és a harmadik vérvételek eredményeit összehasonlítva a felszabaduló (a sejtek által a környezetbe bocsátott) enzim mennyisége szignifikánsan növekedett mind a rövidebb, mind



1. táblázat: Az egyes betegek MPXI értékeinek változása ösztrogénkezelés hatására

	MPXI	
	ösztrogénkezelés előtt	12 napos ösztrogénkezelés után
	-9,3	2,4
	-9,3	0,5
	-14,2	-9,6
	-8,5	-5,5
	-1,2	2,9
	-1,4	2,4
	-3,8	3
	-16,2	-10,3
	-1,8	3,8
	6,6	9,6
	-1,8	-1,4
Átlag	-5,5	-0,2
p		p < 0,001
SE	2	1,8

2. táblázat: A betegek fehérvérsejt és neutrophil számának változása ösztrogénkezelés hatására

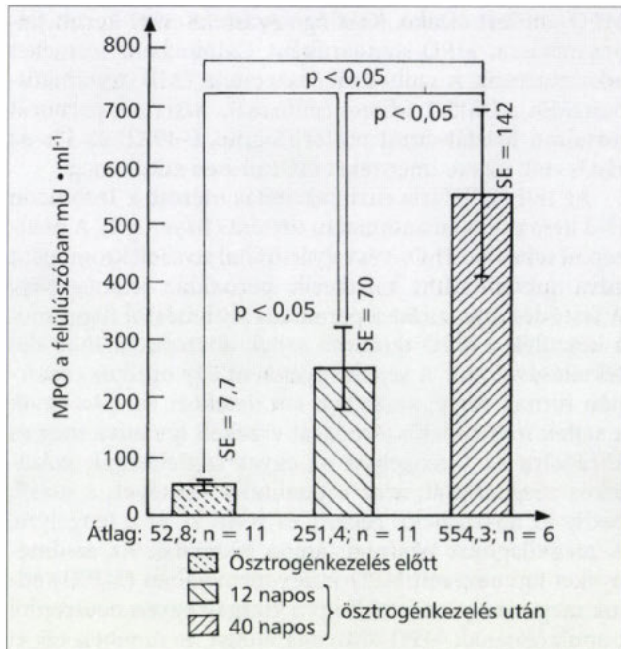
	FVS-szám g/l		Neutrophilszám g/l	
	Kezelés előtt	12 napos kezelés után	Kezelés előtt	12 napos kezelés után
	7,18	7,64	3,48	3,87
	7,56	8,13	4,64	5,37
	6,99	5,23	4,68	3,29
	5,58	6,25	3,60	3,75
	4,98	5,49	3,07	3,74
	6,62	6,21	3,61	3,47
	5,96	7,1	3,53	4,63
	5,26	6,26	3,35	4,15
	5,19	5,94	2,60	3,31
	6,03	7,44	3,55	4,78
	5,92	6,47	4,31	4,33
Átlag	6,12	6,56	3,68	4,06
p	n. s.		n.s.	
SE	0,26	0,27	0,19	0,20

a hosszabb ideig történő ösztrogénadás eredményeként ( $p < 0,05$ ). Az enzim felszabadulási értékek átlagai a három vizsgálati időpontban: kezelés előtt: 52,8; 12 nap múlva: 251,4; 40 nap múlva: 554,3 mU/ml. A felszabaduló enzim mennyisége a MPXI-szel ellentétben a hosszabban folytatott ösztrogénadás hatására szignifikánsan tovább emelkedett ( $p < 0,05$ ).

A vizsgálatba bevont betegek közül hatan kombinált antihipertenzív (béta-blokkoló, kalcium-antagonista és ACE-gátló, egyikük ezen kívül még antidepresszánt is kapott) terápiában részesültek. (Ezek a betegek nem azonosak a második kezelési ciklusban vizsgáltakkal.) Az ő eredményeik semmiben sem tértek el a gyógyszerrel nem szedő társaikétól.

## Megbeszélés

Björkstén és Stigbrand a női nemi hormonok magasabb szintjével magyarázza a terhességben tapasztalt csökkent – főleg a celluláris választ érintő – immunitást és gyulladásos választ valamint az emelkedettebb tumorfrekvenciát. Egyúttal terheseknél megfigyelhető csökkent



3. ábra: A granulocytákból történő MPO enzim felszabadulás átlagértékének változása ösztrogénkezelés hatására

Az oszlopok a betegek izolált granulocytáiból felszabadult MPO mennyiségek átlagát tüntetik fel a három vizsgálati napon. A felülűző enzim tartalma az egyes időpontokat összehasonlítva szignifikáns növekedést mutat

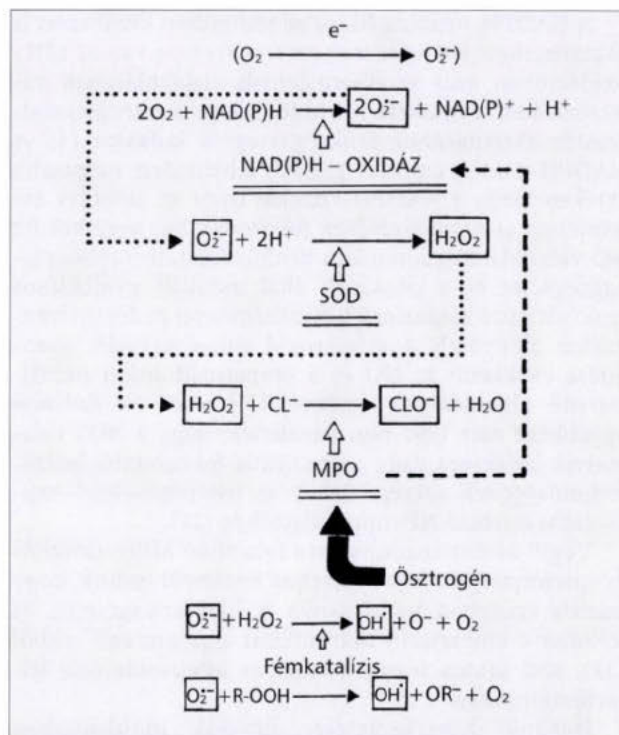
neutrophil kemotaxisról is beszámolnak, és a neutrophilek terhes szérummal gátolható *E. coli* fagocitózisát is említik (12). Az utóbbi jelenség cáfolatát olvashatjuk egy későbbi közleményben (32). Cockle és Harkness megállapítása szerint a granulocytá alkalikus foszfatáz (GAPA)-szint a hormonálisan aktív nőknél szignifikánsan magasabb, mint a férfiakban (ez a különbség a menopauza után megszűnik), valamint az ovulációval kapcsolatos ösztrogénszűcs idején a nyál peroxidáz és alkalikus foszfatáz tartalma megnő. Szülés után az ösztrogénszint csökkenésével párhuzamosan alacsonyabb tej-peroxidáz értéket tapasztaltak. Állatokon alkalmazott ösztrogénterápia hatására megnövekedett uterin peroxidáz tartalmat figyeltek meg, és azt, hogy ovuláció idején a MPO és a GAPA-aktivitás fokozódott, illetve, hogy immunizáció, allergiás állapotok és infekciók is növelik a peroxidáz aktivitást (14). Bridges és Rehm fokozott MPO-aktivitásról számolt be dohányosoknál, azonban Bain, Gresham és Addison nem találtak szignifikáns különbséget a dohányzók és a nem dohányzók között (13,6). Kita és Kashiba ösztrogénnel kezelt patkányokat gonococcuszal megfertőzve letális szepszist írtak le. Progeszteronnal való előkezelés során, illetve hormon adás nélkül az állatok életben maradtak a fertőzés ellenére is (22). Jansson neutrophil granulocytá szuszpenzióval végzett *in vitro* kísérletében a sejtekhez ösztrogént adva az intracelluláris és a sejtekből felszabaduló MPO-aktivitást luminol dependens kemilumineszcenciával mérte. Azt a megállapítást vonta le, hogy a MPO enzimrendszer egyenesen a hormonhatás targetje (20). Yamada és Hashinaka 1993-ban ösztrogén-szabályozás alatt álló, a MPO-gén expressziójában szerepet játszó DNS-szakaszokat írtak le (31),



míg Law és munkatársai két évvel később ösztrogén-szenzitív tumorok kifejlődésében szereplő DNS részletről számoltak be a MPO gén környezetében (25). Tsakonas és Nicolaides a terhesség 20. hetétől kezdődően (magasabb ösztrogénszint) az addig csökkenő MPO-aktivitás emelkedését írták le (30). Zuckerman és Bryan a raloxifene nevű ösztrogénreceptor-analóg LDL-oxidációt és a MPO enzim működéséhez kötött tirozil gyök képzését gátló hatásáról írnak (32). Biasucci és D'Onofrio a neutrophilek MPO tartalmának csökkenését figyelték meg akut myocardialis történet és instabil angina kapcsán (11). Ferenc, Róth és Gál akut pancreatitis első napjaiban emelkedett szérumban MPO-aktivitást igazoltak az izolált granulocyták stimulált szuperoxid gyök termelésének depléciója mellett (18). Jandl, Babior és szerzőtársaik felvetették a fokozott MPO-aktivitás szerepét a „respiratory burst” terminációjában, illetve a szuperoxid anion mennyiségének csökkentésében (19). Romer és munkatársai *in vitro* vizsgálataik során ösztrogén-származékok alkalmazásakor a szuperoxid anion képzésének drasztikus redukcióját találták (27). Arnalnak és munkacsoportjának sikerült bizonyítani állati endothelsejeken az ethinil-ösztrodiol szuperoxid anion termelést csökkentő hatását, de ennek mechanizmusát közleményükben nem tisztázták (1). Behl és szerzőtársai munkájukban az ösztrogének előnyös antioxidáns hatásairól írnak Alzheimer-kór kapcsán (7). Az ösztrogénhatásra létrejövő LDL-oxidáció csökkenést valamint a fitoösztrogének fogyasztásának kardioprotektív következményeit is a hormon antioxidáns jellegével magyarázzák Shwaery és társai (29) illetve Kurzer (24).

Munkánk eredményeit összefoglalva a következő megállapításokat tehetjük: Ösztrogénterápia hatására menopauzás nőkben a neutrophil granulocyták intracelluláris MPO-aktivitása szignifikánsan növekszik már 12 napos gyógyszerelést követően. A hormonkezelést tovább alkalmazva 40 nap után újabb lényeges emelkedés már nem volt tapasztalható. – Átmeneti gesztagenadásra és az ösztrogének mennyiségének néhány napos csökkentésére is sor került. A harmadik vérvétel előtt azonban már 12 napon át tisztán ösztrogénterápia zajlott az eredeti dózisban. – A sejtekből a környezetbe ürülő MPO mennyisége is szignifikánsan fokozódott mind a 12, mind a 40 napos terápia után a kezelés megkezdése előtti időponthoz képest. A felszabaduló enzim mennyisége a 12. és a 40. nap közötti időszakban szignifikáns mértékben tovább növekedett a MPXI-szel ellentétben. Eredményeink összhangban állnak a mások által e kérdés körben leírtakkal.

Adataink felvetik azt a kérdést, hogy miként lehetséges az, hogy baktericid valamint érfalkárosító hatású szabad gyökök termelését katalizáló enzim aktivitásának és mennyiségének növekedésével párhuzamosan csökken a baktériumölő, és fokozott a vazoprotektív képesség. Felvetésünk alapján ezen ellentmondás hátterében az az említett irodalmi adat áll, amely szerint a MPO fokozott aktivitásának szerepe van a „respiratory burst” terminációjában is. A MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-halid rendszer tehát inaktíválja a NADPH-oxidáz rendszert, azaz annak a reakciósornak az első enzimjét, amelynek utolsó (harmadik) reakcióját maga a MPO katalizálja (4. ábra) (19, 23).



4. ábra: A neutrophil granulocytákban zajló szabadgyök-termelés és az ösztrogének feltételezhető hatásmechanismusa. A MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-halid rendszernek a NADPH-oxidáz rendszerre kifejezett gátló hatását jelzi a szaggatott nyíl. A négyzetbe helyezett képletek a reakció során képződő szabad gyököket jelentik. Az alsó, kisebb betűvel szedett rész a hidroxilgyökök keletkezését mutatja. Az egyes reakciókat katalizáló enzimeket kettős vonal, a katalizáló hatást üres nyíl jelöli. Az ösztrogéneknek a MPO enzimre kifejtett hatását tömör nyíl ábrázolja.

Az irodalmi adatok logikája szerint az ösztrogének DNS szinten hatva, a MPO gén expresszióját fokozva növelik az enzim termelését, sejten belüli aktivitását és a sejtől kiürülő mennyiségét. A nagyobb enzimaktivitásnak köszönhetően csökkenhet az enzim által katalizált reakció szubsztrátjának (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) mennyisége (7). E csökkenésnek másik magyarázata lehet a magas MPO-szint által előidézett NADPH-oxidáz-gátlás. A reakciósor első tagjának gátolt működése a folyamat egészének leállásához vezethet, és ezáltal nemcsak az első reakció termékének, a szuperoxid anionnak, hanem a sorban létrejövő többi szabad gyöknek (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> és hipoklorit ion) a termelése is zavart szenvedhet, mennyiségük lecsökkenhet. E megfigyelés az ellenkező oldalról is alátámasztott MPO deficienciában szenvedő betegeknél ugyanis a „respiratory burst” aktiválódását, az O<sub>2</sub> konzumpció fokozódását, a szuperoxid anion és a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – azaz a toxikus oxigén termékek – mennyiségének növekedését (5, 23), illetve antiösztrogénekkel kapcsolatban a NADPH:kinon oxidoreduktáz enzim génjének stimulált expresszióját (26) látjuk. Ösztrogénanalóggal egyébként a MPO-dependens tirozil gyök termelését is gátolni lehet (32).

Az érfalat károsító szabad gyökök alacsony szintjének előnye a vazoprotekció szempontjából kézenfekvő, a baktericid hatású hipohalit (hipoklorit) ion hiánya azonban már a fertőző ágensekkel szemben csökkent védekezőképességet eredményezhet. Ezt tapasztalhatjuk terhesség idején is.



A NADPH-oxidáz gátlása az eddigieken kívül azért is előnyös, mert feltételezések szerint szerepe van az LDL-oxidációban, azaz az atherosclerosis kialakulásának irányában hat. A NADPH-ról tudott, hogy a nitrogénoxid-szintáz aktivitásához szükséges egyik kofaktor (1). A NADPH-oxidáz említett gátlása feltehetően magasabb értéken tartja a NADPH-szintjét, tehát az előbbieket értelmében az NO képzésének fokozódásához vezethet. Az NO vazodilatatív, simaizom-proliferációt, trombocytá-aggregációt és a citokinek által indukált gyulladásos reakciót gátló hatásainak következményei pedig nyilvánvalóan előnyösek. A szuperoxid anion termelés gyengítése csökkenti az NO és a szuperoxid anion peroxinitritté alakulásának reakcióját. *Kauser és Rubanyi* egyébként már 1997-ben felvetették, hogy a NOS valamelyik kofaktora vagy szubsztátja fokozottabb hozzáférhetőségének szerepe lehet az ösztrogénekkal kapcsolatba hozható NO-upregulációban (21).

Végül az ösztrogénhatásra fokozódó MPO-aktivitás és -mennyiség kedvező, mert az enzimről tudjuk, hogy pozitív irányban befolyásolja a HDL-anyagcserét, és fokozza a koleszterin kiáramlását a „foam cell”-ekből (32), ami fontos tényező lehet az atherosclerosis feltartóztatásában.

Hasonló következtetésre jutottak munkájukban az idézett szerzők, akik akut pancreatitis kezdetén MPO aktivitásbeli növekedéssel párhuzamosan csökkent szuperoxid anion gyök termelést írtak le.

A szuperoxid anion gyök vazokonstriktor hatású. Termelésének ösztrogénhatásra bekövetkező csökkenése miatt a spazmusra hajlamos coronariák átáramlása, tehát az infarktussal szembeni védelem biztosítottabbnak látszik.

Felmerül annak a lehetősége, hogy a MPO aktivitását, illetve mennyiségét a cardiovascularis rizikócsoportoknál gyógyszeresen befolyásolva elérhetővé váljon az atherosclerosis kezelésnek, illetve megelőzésének egy újabb alternatívája. A menopauzában alkalmazott hormonpótló kezelés a klimaktériumban lévő nők tekintetében e távlati célt tulajdonképpen megvalósulás szintjére hozza.

**Köszönetnyilvánítás:** Jelen kutatásaink „A hepatológia szabadgyökös és immunológiai vonatkozásai” című Ph. D.-program keretében valósultak meg. Köszönet illeti támogatásáért a Maecenator Alapítványt. Hála a köszönjük Blázovics Anna dr., Vereckei András dr. és Pittlik Ervin dr. értékes közreműködését. Köszönjük továbbá Polyák Jánosné laboratóriumi asszisztensnek a minták feldolgozása során tanúsított odaadó fáradozását.

**IRODALOM:** 1. Arnal, J. F., Clamens, S., Pechet, C. és mtsai: Ethinylestradiol does not enhance the expression of nitric oxide synthase in bovine endothelial cells but increases the release of bioactive nitric oxide by inhibiting superoxide anion production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 4108–4113. – 2. Babior, B.: The enzymatic basis for  $O_2^-$  production by human neutrophils. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1982, 60, 1353–1358. – 3. Babior, B.: Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (first of two parts). *N. Eng. J. Med.*, 1978, 198, 659–668. – 4. Babior, B.: Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (second of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298, 721–725. – 5. Badwey, J., Karnovsky, M.: Active oxygen species and the functions of phagocytic leukocytes. *Ann. Rev. Biochem.*, 1980, 49, 695–726. – 6. Bain, B. J., Gresham, N., Addison, G.: High neutrophil myeloperoxidase content in smokers. *Blood*, 1992, 80 (3), 845–846. – 7. Behl, C., Skutella, T., Lezoualc, F. és mtsai.: Neuro-

protection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol. Pharmacol.*, 1997, 51(4), 535–541. – 8. Békési G., Kakucs R., Magyar Z., és mtsai: Női nemi hormonok, keringő fehérvérsejtek aktivitása. A magyar Menopauza Társaság II. Kongresszusa, Sopron, 1997. – 9. Békési, G., Magyar, Z., Sprintz, D., és mtsai: The changes in the myeloperoxidase activity of human neutrophil granulocytes and in the amount of enzyme deriving from them under the effect of oestrogen. 5-th Free Radical Research Conference 1997, Gödöllő. – 10. Békési, G., Magyar, Z., Kakucs és mtsai: The changes in the myeloperoxidase activity of human neutrophil granulocytes and in the amount of enzyme deriving from them under the effect of oestrogen. IV. European Congress on Menopause 1997, Vienna. – 11. Biasucci, L. M., Maseri, A.: Intracellular neutrophil myeloperoxidase in reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *JACC*, 1996, 27, 611–616. – 12. Björkstén, B., Stigbrand, T.: Polymorphonuclear Leukocyte Function during Pregnancy. *Scand. J. Immunol.*, 1978, 8, 257–262. – 13. Bridges, R., Rehm, S.: Increased neutrophil myeloperoxidase activity associated with cigarette smoking. *Eur. J. Resp. Dis.*, 1985, 67, 84–93. – 14. Cockle, S. M., Harkness, R. A.: Changes in salivary peroxidase and polymorphonuclear neutrophil leukocyte enzyme activities during the menstrual cycle. *B. J. Obst. Gynaec.*, 1978, 85, 776–782. – 15. Fantone, J., Ward, P.: Role of oxygen derived free radicals and metabolites in leukocyte dependent inflammatory reactions. *A. J. Pathol.*, 1982, 107, 397–418. – 16. Fehér J., Vereckei A.: Szabad gyök reakciók jelentősége az orvostudományban. Biotéka, 1985. – 17. Fehér J., Csomós, G., Vereckei, A.: Free Radical Reactions in medicine. Springer Verlag, 1987. – 18. Ferencz A., Róth E., Gál I.: A neutrophil aktiváció és a gyulladásos mediátorok szerepe az akut pancreatitis pathomechanizmusában. 5-th Free Radical Research Conference, 1997, Gödöllő. – 19. Jandl, R. C., André-Schwartz, J., Borges, és mtsai: Termination of the respiratory burst in human neutrophils. *J. Clin. Invest.*, 1978, 61, 1176–1185. – 20. Jansson, G.: Oestrogen-induced enhancement of myeloperoxidase activity in human polymorphonuclear leukocytes – a possible cause of oxidative stress in inflammatory cells. *Free Rad. Res. Commun.*, 1990, 14, 195–208. – 21. Kauser, K., Rubanyi, G.: Potential cellular signaling mechanisms mediating upregulation of endothelial nitric oxide production by estrogen. *J. Vasc. Res.*, 1997, 34, 229–236. – 22. Kita, E., Kashiba, S.: Effect of estrogen (17 beta estradiol) on the susceptibility of mice to disseminated gonococcal infection. *Infect.-Immun.*, 1985, 49, 238–243. – 23. Klebanoff, S.: Oxygen Metabolism and the Toxic properties of Phagocytes. *Annals of Internal Medicine*, 1980, 93, 480–489. – 24. Kurzer, M. S.: Dietary phytoestrogens. *Annu. Rev. Nu.*, 1997, 17, 353–381. – 25. Law, D. J., Petty, E. M.: Localization of the human estrogen-responsive finger protein (EEP) gene (ZNF 147) within a YAC contig containing the myeloperoxidase (MPO) gene. *Genomics*, 1995, 28, 361–363. – 26. Montano, M. M., Katzenellenbogen, B. S.: The quinone reductase gene: a unique estrogen receptor-regulated gene that is activated by antiestrogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94(6), 2581–2586. – 27. Romer, W., Oettel, M., Droscher, P. és mtsai: Novel “scavestrogens” and their radical scavenging effects, iron-chelating and total antioxidant activities: delta 8,9-dehydro derivatives of 17 alpha-estradiol and 17 beta-estradiol. *Steroids*, 1997, 62(3), 304–310. – 28. Root, R., Metcalf, J.:  $H_2O_2$  release from human granulocytes during phagocytosis. *J. Clin. Invest.*, 1977, 60, 1266–1279. – 29. Shwaery, G. T., Vita, J. A., Keaney, J. F.: Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 beta-estradiol. Requirement for estradiol modification. *Circulation*, 1997, 95(6), 1378–1385. – 30. Tsakonas, D. P., Nicolaides, K. H.: Myeloperoxidase activity and nuclear segmentation of maternal neutrophils during normal pregnancy. *Clin. Lab. Haemat.*, 1994, 16, 337–342. – 31. Yamada, M., Hashinaka, K.: Identification of transcriptional cis-elements in introns 7 and 9 of the myeloperoxidase gene. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 13479–13485. – 32. Zuckerman, S., Bryan, N.: Inhibition of LDL oxidation and myeloperoxidase dependent tyrosyl radical formation by the selective estrogen receptor modulator raloxifene (LY 139481 HCL). *Atherosclerosis*, 1996, 126, 65–75.

(Békési Gábor dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088)



## A vörös szem

Imre György dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. Szemészeti Klinika (igazgató: Salacz György dr.)

A szerző összefoglalja a vörös szem okait, a subconjunctivalis suffusiót és a különböző típusú hyperaemiákat, megjelölve, hogy a vörös szem mely eseteiben kell szemorvoshoz küldeni és mikor kezelheti nem szemorvos is és milyen gyógyszerekkel a beteget.

**Kulcsszavak:** vörös szem, suffusio subconjunctivalis, hyperaemia

**The red eye.** Author summarizes the causes of red eye: conjunctival hemorrhages and hyperemia of the eye, pointing out in which cases of red eye the patient should refer to an ophthalmologist and in which case can be treated by a non-ophthalmologist and by which drugs.

**Key words:** red eye, conjunctival hemorrhage, hyperemia

A szem kivörösödésének két fő oka van. Az első a kötőhártya alatti vérzés (suffusio subconjunctivalis) a második az erek táulatából eredő vérbőség (hyperaemia).

A *suffusio subconjunctivalis* önmagában veszélytelen, de a beteg számára ijesztő elváltozás. Ahol a vér a kötőhártya alatt elhelyezkedik, ott egy egyenlő, vörös folt látható, ami a limbus (a corneoscleralis határ) mellől az áthajlásig terjedhet. Tehát az alapjához lazán rögzített bulbaris kötőhártya alatt helyezkedik el. A szemhéjak belső felszínét borító tarsalis kötőhártya szorosan rögzített az alapjához, ezért itt csak nagyon apró, subconjunctivalis vérzések jöhetnek létre. Oka leggyakrabban hypertonia, diabetes, illetve arteriosclerosis miatt törékenyebbé vált kötőhártya erek. Idősebb korban (50 éves kor felett) gyakran alakulnak ki kötőhártya alatti vérzések. Gyakran spontán lépnek fel, de olykor a szem megdörzsölésekor keletkeznek. A vörös folt először narancssárga, majd sárga színt vesz fel. Legtovább a limbus mellett láthatók, 10–14 nap alatt felszívódnak. Ha gyakran ismétlődnek hypertoniára, vagy diabetesre kell gondolni.

Subconjunctivalis suffusiók kialakulhatnak conjunctivitisekkel kapcsolatban is, pl. az adenovírusok okozta conjunctivitis epidemiciában, főleg fiatalokon látunk sokszor subconjunctivalis vérzéseket. A Koch-Weeks conjunctivitisben is sok, főleg apró subconjunctivalis vérzés látható. A pneumococcus okozta conjunctivitis is jelentős számú subconjunctivalis vérzéssel jár. Valószínűleg a capillaris endotheltoxinek okozta károsodását követő diapedesis okozza ezeket a vérzéseket.

A kötőhártya sérülései is vérzésekhez vezetnek, de ilyenkor nem csak subconjunctivalisan helyezkedik el a vér, hanem kicsordulhat a szemrésből is. Azok a perforáló sérülések, melyek során a perforációt okozó tárgy a sclerán hatolt át, átvágva a conjunctiva ereit és a rengeteg eret tartalmazó chorioideát is, erős vérzéseket, nagy subconjunctivalis suffusiókat okoznak. Különösen

nagy suffusiókat látunk kettős perforáció eseteiben, amikor az idegentest a szem hátsó burkán is áthaladt és a vérzés a Tenon-tok alatt előre jut a bulbaris kötőhártya alá. Hasonlóan nagy subconjunctivalis suffusiók keletkeznek 24 órával agyalapi törések után. A vérzés hátulról az orbita alapján csurog előre a nasalis oldalon, elérve az alsó áthajlást kerül a bulbaris conjunctiva alá is.

Hirtelen súlyos vénás keringészavar is okozhat subconjunctivalis vérzéseket, így erős köhögés, vagy hányás, valamint a mellkast, vagy a hasat ért erős kompresszió.

Menstruációval kapcsolatosan is leírtak spontán subconjunctivalis suffusiókat, de a véralvadás, a vér és az erek különböző betegségeiben is támadhatnak kötőhártya vérzések.

Friss bevérzés esetén hűvös borogatás ajánlható. A későbbiekben langyos borogatással meggyorsítható a vérzés felszívódása. Ha az anamnézisben nem szerepel trauma, a beteget nem kell szemorvoshoz küldeni, csak meg kell nyugtatni, hogy ez csak egy ijesztő, de banális elváltozás és két héten belül fel fog szívódn.

A vörös szem második oka a szemben fellépő *hyperaemia*, az erek táulat. A szemorvosok, de a nem szemorvosok számára is legfontosabb a két leggyakoribb vérbőségtípus differenciáldiagnózisa. A *conjunctivalis hyperaemia* a kötőhártya ereinek táulatából áll. Ezek az erek az áthajlásoktól a limbus felé haladnak és erre felé ágazódnak el. A limbus mellett a legkevésbé tágak ilyenkor az erek. Ez minden esetben egy felszínes kötőhártyagyulladást jelent. Ha azonban csak a limbus mellett tágtak ki a kötőhártya erecskéi, tehát csak egy *pericornealis conjunctivalis hyperaemiát* látunk, ez már egy nagyon felszínes, és enyhe, limbusközeli szaruhártyagyulladásra utal.

A *ciliaris injectio* a limbus körüli, mélyben elhelyezkedő érplexus táulatából ered és ez minden esetben iris hyperaemiát jelent, és mert minden komolyabb szaruhártyagyulladást iritis kísér, iritisen és iridocyclitisen kívül szaruhártyagyulladások eseteiben is ciliaris hyperaemiát látunk. Ez a vérbőség egy 3–4 mm széles, lilás-

A szerkesztőség felkérésére az Orvosi Hetilap 140. évfolyama alkalmából készült tanulmány



vörös gyűrű a limbus körül. Az elszíneződés a mélyben futó erek tágulatából ered és mert a sclera fedi ezeket az ereket, csak egy diffúz elszíneződést észlelünk és általában magukat az ereket nem látjuk. Ha egy részük mégis látható, akkor ezek a limbus felől ágaznak el a periféria felé, tehát a kötőhártya ereihez képest fordítva haladnak. A két vérbőségtípust, tehát a conjunctivalis és ciliaris injectiót nagyon fontos elkülöníteni, mert a conjunctivalis belőveltség mindig egy felszínes és általában enyhe gyuladást jelent, amit akár a családorvos is kezelhet, míg a ciliaris injectio eseteiben a beteget szemorvoshoz kell irányítani.

Természetesen nagyon gyakran kevert típusú a belőveltség, de a fentiek alapján a fő típusa ilyen esetekben is felismerhető. Elsősorban keratoconjunctivitis eseteiben látható kevert típusú hyperaemia.

A conjunctivalis hyperaemia lehet aktív és passzív. Az aktív hyperaemia lehet akut recurrens és krónikus. Okai, melyek direkt irritációt okoznak: idegentestek a conjunctiván, behajló szempilla, a szem szárazsága (sicca syndroma), erős szél, nagy meleg, vagy hideg, dohányfüst, alkoholizmus. Ha az okokat meg lehet szüntetni, megszűnik a hyperaemia.

Reflexes irritáció folytán is conjunctivalis hyperaemiát láthatunk. Korrigálatlan, vagy rosszul korrigált fénytörési hibák eseteiben a beteg alkalmazkodással próbálja meg javítani a látását, ez az elülső ciliaris erek tágulatát okozza, ami a kollaterálisokon áttevődik a subconjunctiva és a conjunctiva ereire is. A megfelelő szemüveg viselése után 1–2 nappal megszűnik ez a hyperaemia.

Menstruációval kapcsolatosan is előfordulhat, hogy conjunctivalis hyperaemia lép fel, de a leggyakoribb oka a kötőhártya vérbőségének a kötőhártya akut, bakteriális gyulladása. Ilyenkor a vérbőség a legintenzívebb az áthajlásokban, de vérbő a tarsalis és a bulbaris kötőhártya is. Az értágulat a limbus körül a legkevésbé kifejezett. Akut, bakteriális conjunctivitisben a nagyon kifejezett vérbőség mellett erősen váladékos is a szem. A betegek arról panaszkodnak, hogy reggelre beragad a szemük, alig tudják kinyitni. Terápia: széles spektrumú antibiotikum szemcseppek (pl. Neomycin, Chloramphenicol vagy Brulamycin szemcseppek) gyakori (fél-egy óránkénti) cseppentésével 1–2 nap alatt meggyógyítható a beteg és csak akkor kell szemorvoshoz küldeni, ha felép egy ritkán előforduló komplikáció, széli infiltrátumok megjelenése a corneában. Ilyenkor azonban a vérbőség jellege is megváltozik. Először pericornealis conjunctivalis hyperaemia jelenik meg, majd ciliaris injekció is, ami iris hyperaemiára utal és ezért kell szemorvoshoz küldeni ilyen esetekben a beteget.

Krónikus kötőhártya-gyulladásban a kötőhártya vérbősége mérsékelt. A betegek szúró, égő, esetleg viszkető érzésről számolnak be. Gyakran okoz krónikus conjunctivitist a könny hiánya is. Ilyen esetekben műkönnny (Viscosa, Lacrisyn, Humalac A, B C, Tears naturale stb.) cseppeket kell adni, egyéb krónikus conjunctivitisben pedig nem steroid hatású gyulladásgátló (pl. Indomethacin, Voltaren stb.) szemcseppekkel meggyógyítható a beteg.

Vírusok (pl. herpes simplex, vagy adenovírusok) is okozhatnak akut conjunctivitist, kötőhártya hyperaemiát, de ilyenkor kifejezett váladékozás nincs, csak kifejezett könnyezés. A kötőhártyában ilyenkor suffusiók

is megjelenhetnek. Adenovírusok okozta conjunctivitis epidemicában kezdetben főleg a belső zugban a plica semilunaris és a caruncula válik hyperaemiássá és duzzadtá. Ilyenkor a fül előtti nyirokcsomók is megduzzadnak. Az ilyen beteget szemorvoshoz kell irányítani.

Allergiás eredetű is lehet a conjunctiva hyperaemiája. Ekkor azonban a hyperaemia mellett kifejezetten oedemássá is válik a conjunctiva (chemosis conjunctivae) és gyakran a szemhéjak bőre is hyperaemiás és oedemás. Az ilyen beteg kezelése is szemorvosra tartozik.

Scleritisek, episcleritisek eseteiben általában szektorszerű vérbőséget látunk. Ezen a területen a kötőhártya egy kicsit oedemás és tágultak ezen a területen a kötőhártya erei, de az episclera erei is. Szektorszerű kötőhártya-ve rbőség től, ami a már nagyon ritkán látható keratoconjunctivitis eccematosában vagy a még előforduló rosaceás keratoconjunctivitisben fordul elő, azzal különíthető el, hogy egy csepp adrenalin becseppentésére a felszínes kötőhártya-ve rbőség eltűnik, de az episclera vérbősége továbbra is látható. A másik differenciáldiagnosztikai jel, hogy a scleritisek vagy episcleritisek terület a szemhéjon át történő tapintásra fájdalmas, míg egy ekcémás eredetű conjunctivalisan vérbő terület nem fájdalmas. Szektorszerű vérbőség esetén is szemorvoshoz kell küldeni a beteget.

A passzív hyperaemia elsősorban pangás alapján jön létre. Akut zárt zugú glaucomában, vagyis glaucomás rohamban az elülső ciliaris arteriák (melyek a szem belsejébe szállítanak vért) keringését akadályozza a nagyon magas intraocularis nyomás. Ezek az arteriák kitágulnak és ez áttevődik a kollaterálisokon át az episclera arteriáira. Ez a kép néha caput medusae emlékeztet. Abszolút glaucomában, valamint krónikus nyitott zugú glaucomában is előfordul ez az arteriák tágulatából adódó pangásos vérbőség. Természetesen nem ez a legfontosabb tünete a glaucomás rohamnak, de előfordulhat, hogy a betegnek nincsenek kibírhatatlan fájdalmai, nincsen hányingere és nem lát szivárványszínű karikákat a fényforrások körül, de magas a szemnyomása és ezért kialakul az episclerális arteriák pangásos tágulata. Ezért ilyen pangásos vérbőség esetében is meg kell tapintani a szemnyomást és ha ez fokozott, akkor el kell látni a beteget 2%-os Pilocarpin szemcseppe l, amit negyedóránként kell, hogy cseppentsen és sürgősen szemészeti osztályra kell szállíttatni.

A bulbaris kötőhártya és az episclerális erek tágulata létrejöhet lokálisan is, ha egy uveális daganat okozza ezt. Az orbita csúcsában ülő daganat elzárhatja az orbita vénáit, de orbitalis thrombophlebitis is, valamint caroticocavernosus fistula is masszív értágulatot okozhat a szemben.

Az eddigiektől kissé eltérő vérbőség *ophthalmia photoelectricában* fordul elő. Ilyenkor az ultrabolya besugárzást (ami elsősorban elektromos ívhegesztés, vagy kvarcolás során érheti a szemet) követően 6–8 óra lapangási idő után iszonyatos fájdalommal kísért idegentestézés jelentkezik (a betegek úgy érzik, mintha homokkal lenne tele a szemük), könnyezéssel, fénykerüléssel és ezek miatt blepharospasmmussal és ezzel egyidejűleg csak a szemrés területében tágulnak ki kifejezetten főleg a conjunctiva kis erei. A conjunctiva és cornea hámsajtjai károsodnak, melyet a conjunctiva vérbősége követ.



Típusos anamnézis esetén, ha abban elektromos ív-hegesztés, vagy védőszemüveg nélküli kvarcolás szerepel és azóta 6–8 óra telt el, valamint ha mindkét szemben fennáll az ophthalmia photoelectrica a családorvos is kezelheti a beteget. Terápiája: helyi érzéstelenítés (percenként 1 csepp Lidocain háromszor), valamint érösszehúzó adrenalin (1 ezrelékes Tonogen) cseppentése. Erre megszűnnek a fájdalmak és megszűnik a vérbőség. Mindez persze 1 óra múlva visszatérhet, de közben már a hámbíányok gyógyulni kezdenek és a panaszok nem

lesznek olyan kifejezettek. Ilyen esetben hűvös borogatás ajánlható. Újabb érzéstelenítés nem helyes, mert ez a hámosodást lassíthatja és a beteg kezébe sem adható helyi érzéstelenítő.

**IRODALOM:** Duke-Elder, S. St.: Diseases of the conjunctiva and associated diseases of the corneal epithelium. In: System of Ophthalmology (Ed: Sir St. Duke-Elder), Kimpton, London, 1965.

(Imre György dr., Budapest, Mária u. 39. 1085)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok  
szakmai programjait, valamint egészségüggyel,  
orvostudománnyal kapcsolatos  
pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemig  
térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

FORMULAE  
LIBRES KIADÓI KFT.

FoNoVet III

KEDVES KOLLEGANÓK ÉS KOLLEGÁK!

K Ö Z L E M É N Y !

A Földművelésügyi és Vidékfejlesztési Minisztérium gondozásában és a Formulae Libres Kiadói Kft. kiadásában rövidesen megjelenik a **FoNoVet III**, az Európai Unió hatályos rendelkezéseihez igazodó, az állatgyógyászati készítmények területén, a ható- és segédanyagokban, valamint a szabványokban bekövetkezett változásokat tartalmazó új állatgyógyászati receptgyűjtemény.

A kötet összeállításán kilenc tagú szerkesztőbizottság dolgozik, melynek elnöke: Dr. Semjén Gábor.

Ára: 2 950 Ft (+ 12 % áfa és postaköltség)

Megrendelhető: Formulae Libres Kiadói Kft. 1704 Budapest Pf. 41

Kérjük, a megrendelésen tüntesse fel külön a szállítási és a számlázási címet!

#### M E G R E N D E L Ő S Z E L V É N Y

Ezúton megrendelem a Formulae Libres Kiadótól a **Formulae Normales Veterinariae** című kiadványt példányban. Kijelentem, hogy a küldeményt átveszem és a küldemény árát – darabonként 2 950 Ft (+ 12 % áfa + postaköltség) összeget – az átvétel során kifizetem.

A küldeményt az alábbi címre kézbesíteni, a számlát pedig a megadott névre és címre kiállítani szíveskedjenek.

A küldemény címzettje:

A számlára kerülő név és cím:

1999. hó nap

aláírás

ph.

POSTACÍM: Formulae Libres Kiadói Kft. 1704 Bp. Pf. 41



## A Springer Orvosi Kiadó idegen nyelvű szakkönyvkínálatából

### Onkológia, radiológia, ultrahang

*Baert: Radiological Imaging of Sports Injuries*  
*Bard, Laredo (Eds.): Interventional Radiology in Bone and Joint*  
*Cappelaere, Chauvergne, Armand: Manuel pratique de chimiothérapie anticancéreuse*  
*Chard, Lilford: Basic Sciences for Obstetrics and Gynaecology*  
*Dail, Hammar, Colby: Pulmonary Pathology Tumors*  
*Dunlop: Cancer – Palliative Care*  
*Eden: The Search for Christian Doppler*  
*Freyschmidt, Ostertag: Knochentumoren*  
*Gautherie: Thermal Dosimetry and Treatment*  
*Gautherie: Whole Body Hyperthermia*  
*Glaus: Fatigue in Patients with Cancer*  
*Haller, Slovis: Pediatric radiology (2<sup>nd</sup> ed.)*  
*Heller, Fink (ed.): Radiology of Trauma*  
*Ladner: Gynäkologische Radiologie*  
*Mahrle, Schulze, Krieg (Hrsg.): Wundheilung – Wundverschluss*  
*Mazabraud: Pathology of Bone Tumours*  
*Meyers: Dynamic Radiology of the Abdomen*  
*Moss, Gamsu, Genant: Computed Tomography of the Body (2<sup>nd</sup> ed.)*  
*Niederle, von Wussow (Hrsg.): Interferone. Präklinische und klinische Befunde*  
*Pence: Nutrition Women's Cancers*  
*Reeder and Felson's: Gamuts in Bone, Joint and Spine Radiology*  
*Sanfilippo: Operative Gynecologic Endoscopy*  
*UICC: Manual of Clinical Oncology (6<sup>th</sup> ed.)*  
*Waclawiczek: Das Maligne Melanom*  
*Weill: Ultrasound Diagnosis of Digestive Diseases (4<sup>th</sup> ed.)*  
*Widder: Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*  
*Zingg, Wallace: Bladder Cancer. Clinical Practice in Urology*

### Neurológia

*Hacke (Ed.): NeuroCritical Care*  
*Hubbard, Workman: Handbook of Stress Medicine*  
*Kiss: Neuroanästhesie*

*Leblanc: The Cranial Nerves (2<sup>nd</sup> ed.)*  
*Neumärker-Seidel-Janzen-Kölmel (Hrsg.): Grenzgebiete zwischen Psychiatrie und Neurologie*  
*Patten: Neurological Differential Diagnosis*  
*Rattay: Electrical Nerve Stimulation*

### Oklahoma Notes

*Family Medicine*  
*General Surgery*  
*Neuropathology and Basic Neuroscience*  
*Pediatrics*  
*Study Skills and Test-Talking Strategies for Medical Students*

### Traumatológia, ortopédia, sebészet

*Aebi, Thalgot, Webb: AO ASIF Principles in Spine Surgery*  
*Arregui, Fitzgibbons, Katkhouda, McKernan, Reich: Principles of Laparoscopic Surgery*  
*Asnis, Kyle: Cannulated Screw Fixation*  
*Bouhanna, Dardour: Hair Replacement Surgery*  
*Brunner, Weber: Special Techniques in Internal Fixation*  
*Fernandez, Jupiter: Fractures of the Distal Radius*  
*Geusens (Ed.): Osteoporosis in Clinical Practice*  
*Hruban, Westra, Phelps, Isacson: Surgical Pathology Dissection*  
*Krämer: Orthopädie (5. Auflage)*  
*Marder, Lian: Sports Injuries of the Ankle and Foot*  
*Milsom, Böhm: Laparoscopic Colorectal Surgery*  
*Müller, Allgöwer, Schneider, Willenegger: Manual of Internal Fixation (3<sup>rd</sup> ed.)*  
*Prein (Ed.): Manual of Internal Fixation in the Cranio-Facial Skeleton*  
*Schatzker, Tile: The Rationale of Operative Fracture Care (2<sup>nd</sup> ed.)*  
*Skandalakis: Surgical Anatomy and Technique*  
*Viegas: Hand Surgery Study Guide*

A fenti könyvek készletből, azonnal kaphatók.  
Kérjen árajánlatot!

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.  
(Nytva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig,  
pénteken 9-től 15 óráig)  
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.  
Telefon: 266-0958, fax: 266-4775  
E-mail: SpringerKiadó@mail.matav.hu



Springer



# Appendix carcinoid tumor és Crohn-betegség társulása (Esetismertetés és irodalmi áttekintés)

Szabó Gábor Gusztáv dr.<sup>1</sup>, Barta Zsolt dr.<sup>1</sup>, Kerekes László dr.<sup>2</sup>, Szakáll Szabolcs dr.<sup>3</sup>

Debreceni Orvostudományi Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Szegedi Gyula dr.)<sup>1</sup>

II. sz. Sebészeti Klinika (igazgató: Sáy Péter dr.)<sup>2</sup>

Patológiai Intézet (igazgató: Nemes Zoltán dr.)<sup>3</sup>

A szerzők ritkán előforduló appendix carcinoid és Crohn-betegség (CD) együttes előfordulását ismertetik. Nőbetegük esetében a carcinoid tumor a CD szövődményként történt ileoascendostomia alkalmával feldolgozásra került resectum vizsgálatával derült ki. Az irodalomban eddig 10 hasonló betegségtársulást közöltek, de egy esetben sem volt a betegeknek carcinoid szindrómára utaló tünete. Esetükben a resectió műtétet követően palpitióval, kipirulással járó tünetek jelentkeztek, melyek háttérben alimentaris hypoglycaemiát követő adrenerg tünetcsoport (fokozott catecholamin és metabolitjaik ürítése a vizelettel), ételallergia (tejfehérje ellenes IgE szaporulat), valamint az <sup>111</sup>In-octreoscan és a vizelettel történt, fokozott mértékű 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA) ürítés alapján gastroenteropancreaticus (GEP) neuroendocrin tumor lehetőségére egyaránt szerepet játszhat. Irodalmi adatok feldolgozásával keresik a kapcsolatot a CD és az intestinalis carcinoid tumorok keletkezése között. Az appendix carcinoidra vonatkozó irodalmi hivatkozások újabb szempont szerinti összegzése alapján megállapítják, hogy a gyulladásos környezetből származó (sebészeti appendectomy) mintákban nagyságrenddel többször fordult elő appendix carcinoid, szemben a gyulladásos jeleket nem mutató autopsiás mintákkal (0,24% – 820/338 000 gyulladt appendix, ill. 0,03% – 19/53 430 autopsiás appendix). Ezek szerint a gyulladásos környezet kedvező feltételeket teremt az appendix carcinoid kifejlődéséhez.

**Kulcsszavak:** appendix carcinoid, Crohn-betegség, carcinoid szindróma

**Association of the carcinoid of the appendix and Crohn's disease. Report of a case and a survey of the literature.** The authors describe the coexistence of the carcinoid of the appendix and Crohn's disease. In the case of their woman patient the carcinoid was identified with the examination of the resected ileoascending part of the bowel resulting of the complication of the Crohn's disease. 10 similar association is known in the literature but none of the patients had the signs of the carcinoid syndrome. Subsequent adrenerg syndrome after an alimentary hypoglycemia (increased evacuation of the catecholamines and their metabolites in the urine), food allergy (increased IgE type antibody to milk protein) or gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine tumor (based on the result of the <sup>111</sup>In-octreoscan and the increased 5-hydroxyindolaceticaciduria) equally suspected of the symptoms (palpitation, flush) manifested after the operation. They look for the connection between the genesis of the intestinal carcinoid and the Crohn's disease with working up the bibliography. Summing up the references with a view of the latest it can be stated that the carcinoid of the appendix occurs more than orders of magnitude in the samples from inflamed surrounding than the samples from autopsy (0,24% – 820/338 000 inflamed appendix and 0.03% – 19/53 430 appendix from autopsy). Consequently the inflammation create favourable condition for the development of the carcinoid of the appendix.

**Key words:** carcinoid of the appendix, Crohn's disease, and carcinoid syndrome

A felnőtt ember gastrointestinalis (GI) tractusában a nyálkahártya felszínét 200–300 m<sup>2</sup> nagyságúra becsülik. Ezt a felszínt élesen elhatárolja a lumentől (a külvilágtól) az egysejt vastagságú, folyamatosan megújuló epithel fedőréteg.

A különböző feladatra elkötelezett epithelsejtek a nem differenciált crypta őssejtekből származnak. Az őssejt osztódása után a crypta tengelye mentén felfelé és lefelé vándorolva érik el a funkciójuknak megfelelő formát és tartalmat. A sejtek vándorlását és differenciálódását befolyásoló tényezőket két csoportba oszthatjuk: extraluminalis faktorok (hormonok, növekedési faktorok, sejtadhaesíós molekulák, citokinek, neurális- és vascularis faktorok), lumenális faktorok (táplálék összetétele, a GI-tractus mikroflórája és mobilitása) (20, 27, 32).

Az enteroendocrin sejtek szoros embriológiai, citológiai és funkcionális rokonságban vannak a pancreas

endocrin sejtekkel, ezért ma gastroenteropancreaticus (GEP) endocrin sejtekről beszélünk. A GI-tractusban mintegy 14-féle endocrin sejtet lehet megkülönböztetni, amelyek megközelítően 40-féle peptidet képesek termelni és szekretálni.

A GI-tractusban található, endocrin sejtfeleségek bármelyik típusából származhat endocrin tumor. A GI-tractusban keletkező endocrin tumorok 80%-át teszik ki az embrionális középbél argentaffin vagy enterocromaffin (EC) sejteiből kiinduló carcinoidok, a duodenalis gasztrinsejt tumorok és a rectum trabecularis L-sejt carcinoidok. A tumorfeleségek tipizálására szolgáló módszereket feloszthatjuk hisztológiai-, hisztokémiai-, immunhisztokémiai módszerekre (28, 38). A monoaminok és az endocrin peptidek jelentik a GI-tractus endocrin tumorainak leginkább specifikus markereit (pl. szerotonin, substance-P, SP). Amennyiben a tumorsejt ezeket



a termékeket szekretálja, akkor tumorasszociált szindrómák jönnek létre (38, 43). 1907-ben *Oberndorfer* a „karzinoid Tumoren” elnevezést használta a bél ritka, kis méretű, különös szövetszaporulatára. A carcinoid tumor elnevezés megmaradt, de ma már tudjuk, hogy hasonló szöveti szerkezetű neoplasma nem csak a bélben fordul elő (30).

A Crohn-betegség (CD) az ismeretlen etiológiájú, idült, nem specifikus bélgyulladások (inflammatory bowel diseases, IBD) csoportjába tartozik. *Crohn és mtsai* 1932-ben regionális ileitisként írták le a betegséget (10). Ma már tudjuk, hogy a Crohn-betegséggént leírt nyálkahártya-fekélyekkel kezdődő, majd a fal teljes szélességére kiterjedő, granulomatosus gyulladás a GI-tractus bármely részén kialakulhat (47).

A Crohn-betegség incidenciája jelentősen eltérhet a vizsgálatba bevont települési és földrajzi helytől függően (0,3–6,6/100 000 lakos/év). A különbség okát nem ismerjük (25). Gyakran társul bizonyos extraintestinalis betegségekkel (47).

Az IBD-ben szenvedő betegekben gyakoribb a colorectalis carcinoma (13, 23, 32, 39).

Az IBD-ben szenvedő betegekben egyéb, ritka tumorokkal való társulást is leírtak, közöttük a carcinoid tumor előfordulása a leggyakoribb (4, 6, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 29, 40, 44, 49). Felmerül a kérdés, hogy az IBD jelenléte nagyobb rizikót jelent-e a carcinoid tumor kialakulására, mint ez utóbbi „spontán” előfordulása (17). Az irodalmi adatok alapján ezideig 24 colitis ulcerosa és carcinoid neoplasia, valamint 22 Crohn-betegség és carcinoid tumor társulást közöltek. Ez utóbbiakon belül csak az appendixben kifejlődött carcinoid tumor, ill. CD együttes előfordulása 10 esetben került leírásra (4, 17, 19, 22, 26, 44). A saját esetünk ezek szerint a 11. ilyen betegségtársulás ismertetését jelenti.

Esetünket ritkasága miatt tartjuk közlésre érdemesnek, és a két betegség pathogenesisében leírt újabb ismeretek alapján áttekintjük a lehetséges kapcsolatokat.

## Esetismertetés

J. Gy. nőbeteg. Betegsége 27 éves korában kezdődött jobb oldali, alhasi, görcsös fájdalommal, fogyással. Két évvel később a betegség tünetei súlyosbodtak (görcsös hasi fájdalom, nem véres hasmenések és további, kb. 10 kg-os testsúlycsökkenés). A széklettenyésztések negatív eredményt mutattak. A hasi szervek radiológiai vizsgálata (gyomor-bél passage- és a hasi CT-vizsgálat) Crohn-betegségre utaló jeleket írt le a jejunum és az ileum területén. Laboratóriumi leleteiből mérsékeltén gyorsult vérsajtsüllyedés, mérsékelt anaemia, anti-ENA és anti-Sm antitest pozitivitás emelhető ki. Diffúz strumája euthyroid. Járóbetegként 5-ASA készítményt és nem állandó, steroidkezelést kapott. 31 évesen ismét jobb oldali görcsös hasi fájdalmak, ugyanitt tapintható, érzékeny, kissé alacsony rezisztencia, hányások, naponta 3–5× vízszertű hasmenések jelentkeztek. Laboratóriumi leletei: a bélpassage vizsgálattal a terminalis ileumon szűkületet és mögöttes tárgyat lehetett kimutatni. Ennek alapján valószínűsíthető volt, hogy a passage akadály végleges. We. 40 mm/ó, Hgb. 107 g/l, Hct. 0,29, Fvs 10,8 G/l, szérum

összfehérje 61 g/l, szérum albumin 26 g/l. Exploratív laparotomia történt, melynek során a terminalis ileum beszűkítése előtt kb. 70–80 cm hosszúságban csőszerűen beszűkült, megvastagodott falú, átalakult mesenteriumú vékonybelet észleltek. A resectiós műtétet kiterjesztették a coecumra is, mert a beszűkítés környékének az involváltsága is valószínűnek látszott. Ileoscendostomia történt. A resectumok hisztológiai leletei (8217/96 Debreceni OTE Patológiai Intézet, Szakáll dr.): I. Ileitis regionalis granuloma tosa sec. Crohn. Fistula intestinalis ilei inde mesenteritis partim ascendens. Oedema valvulae ileocecalis. Hyperplasia reactiva follicularis lymphonodi mesenterii. Immunológiaiilag: monoclonalis lymphoid szövetproliferációt nem mutat. II. carcinoid appendicis (argentaphil reactio pozitív, a daganatsejt fészkekben chromogranin pozitív).

A specifikus monoclonalis ellenanyagok felhasználásával sem az I., sem a II. mintából készült metszeteken nem volt kimutatható somatostatin és vasoactiv intestinalis polypeptid (VIP) (Szegedi OTE Patológiai Intézet, Kovács dr.).

32 éves korában a hónapokig panasz- és tünetmentes beteg éjszaka is meglévő hasi fájdalomra, puffadásra panaszkodott valamint időnként szapora szívdobogással, bőrkipirulással járó rosszulletei voltak. Gyomor-bélpassage vizsgálat szabálytalan redőképet mutatott az anasztomózishoz vezető ileum szakaszon, de szűkületet vagy tárgyat nem jelzett. A radiológus véleménye szerint az anasztomózis előtti szakaszon CD recidíva valószínűsíthető. A klinikai tünetek alapján, a 24 órás gyűjtött vizeletből meghatározott 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA) mennyisége 50 µmol/nap (normálérték: 3,7–42,9 µmol/l), a vanilil-mandulasav ürítés pedig 9,1 µmol/nap volt. A beteg steroidot és salazopyrin kezelést kapott – állapota javult.

Egy év múlva gyakrabban jelentkeztek a fent leírt rosszulletei, míg a hasi panaszai tovább csökkentek. A carcinoid recidíva gyanúja, és az adrenérg panaszok alapján a hypoglycaemias epizódok lehetősége miatt elvégzett laboratóriumi vizsgálatok eredményeit az 1. és 2. táblázat tartalmazza.

Megállapítható, hogy a p. o. cukorterhelést követően reaktív hypoglycaemia alakult ki, amit a beteg remegéssel, kipirulással és mérsékelt fokú izzadással jelzett (étkezésre szűnt). A mért inzulinszintek végig a normális inzulinszekreciós válasz értékeken belül voltak. A hypoglycaemia állapotában hypoinsulinaemia volt. Az inzulinszekreció szabályozása normálisnak tekinthető (1. táblázat).

A vizeletminták vizsgálati eredményei fokozott catecholamin- és szerotonin-képződésre utalnak (2. táblázat). A kapott eredmények alapján felmerült a carcinoid recidíva lehetősége, ezért elvégeztettük az octreoscan vizsgálatot (1. ábra).

1998. 07. 17. 133 MBq összakaktivitású <sup>111</sup>In-octreotid iv. beadása után 6 és 20 óra múlva egész test és hasi SPECT felvételek készültek elől és hátulnézetből. A bal vese felső pólusa előtt a 6 és 24 órás felvételeken kis aktivitásemelkedés látható. Vélemény: carcinoidra jellemző kóros, körülírt eltérések nem láthatók, de a jelzett aktivitásemelkedés megfelelhet GEP tumornak (Galuska L. dr.)



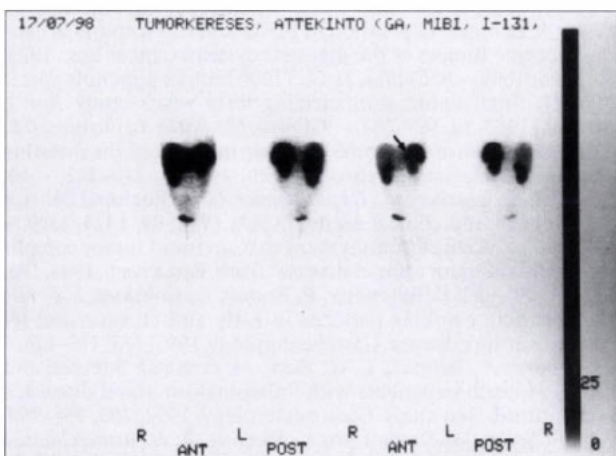
**1. táblázat:** Per os glükózterhelés (75 g) előtt és után vizsgált vércukor és seruminsulin (Se-Insulin) értékek

	Cukorterhelés után				
	Éhgyomri	30	60	90	120 perc
Vércukor (mmol/l)	4,5	5,2	3,8	3,6	2,8
Se-Insulin (MU/l)	3,6	30,8	34,5	22,6	0,1
(normál-értékek)	(3–28)	(20–112)	(29–88)	(22–79)	(4–62)

**2. táblázat:** A 24 órás gyűjtött vizeletben meghatározott catecholaminok és metabolitjaik, valamint a szerotonin metabolit mennyisége

	1. vizsgálat	2. vizsgálat	Normálértékek
Noradrenalin	252	456	89–473 nmol/l
Adrenalin	54	186	3–109 nmol/l
Dopamin	2890	2487	424–2612 nmol/l
Vanillin-mandulasav	41,1	27,4	9,1–33,8 µmol/l
Homovanillinsav	26,3	41,4	34 µmol/l
5-OH-indolecetsav	69,2	52,3	3,7–42,9 µmol/l

(Két vizsgálati nap eredményei)



**1. ábra:** J. Gy. <sup>111</sup>In octreotid scan vizsgálatának 6 és 20 órás SPECT képei

Gyomor-vékonybél passage vizsgálattal a kontrasztanyag a jejunum területén gyorsan, az ileum területén lassabban halad, röntgenmorfológiai eltérés nem állapítható meg (Balogh E. dr.).

Echocardiographia vaskos mitralis billentyűt írt le.

Megállapítható, hogy a Crohn-betegség nem csak klinikailag, de radiológiailag is javult. A GEP (gastroenteropancreaticus) endocrin tumor lehetősége nem zárható ki a klinikai tünetek, a vizelettel nagyobb mennyiségben ürülő szerotonin metabolit és az octreotid-scan alapján. A kisdózisú steroid, ill. 5-ASA készítmény és diétás tanács (lassan felszívódó szénhidrátok, gyakori kismennyiségű étkezés javaslata és a tejtermékek fogyasztásának kerülése – emelkedett volt a tejfehérje elleni IgE reakció) mellett továbbra is indokolt a rendszeres ellenőrzés.

## Megbeszélés

Crohn-betegség (CD) ileocolitises formájában szenvedő nőbetegnél obstruktív tünetek miatt került sor a bélresectiós műtétre, melynek kapcsán eltávolították az appendixet is. A hisztológiai feldolgozás derítette fel az egyébként akkor klinikai tüneteket nem okozó, csak az appendixre lokalizálódó carcinoid tumort.

A carcinoid tumorok viszonylag ritkák, előfordulási gyakoriságukat 1,0–1,3/100 000 lakos/évre becsülik. Ennél nagyobb carcinoid tumor incidenciát észleltek az afrikai származású amerikai férfiak között (2,12/100 000 lakos/év) (30). A carcinoid tumorok nemek közötti összesített megoszlása arányos. Kivételt képeznek a gyermekkori carcinoidok, ahol a nő/férfi arány 3:1 (36). A több tízezer eltávolított vakbél hisztológiai feldolgozása alapján az appendix carcinoid tumorának gyakoriságát 0,03–0,69%-ban adják meg (3, 8, 31, 36).

A rendelkezésünkre álló irodalmi adatok újabb szempont szerinti összesítése és értékelése alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az appendicitis és a carcinoid előfordulása, a sebészileg eltávolított féregnyűlványok esetében 0,24%-os gyakoriságú, míg az autopsziák alkalmával vizsgálatra került, megelőzően panaszt nem okozó appendixekben ezen tumor gyakorisága 0,03%. Ez azt jelenti, hogy a gyulladásos környezetben nagyságrenddel több carcinoid tumor fordult elő.

Ma úgy tartjuk, hogy mindazok a faktorok, amelyek résztvesznek az intestinalis epithelium normális energiapótlásában, sérülés utáni epithel-regenerációban, a mucosalis immunválasz kialakításában, szerepet játszhatnak a GEP-neuroendocrin sejtek differenciálódásában, hyperplasiájában és a carcinoid tumor genezisében is (1, 33, 40, 50).

A GEP-neuroendocrin tumorok, így a carcinoid genezisében és progressziójában fontos szerepet játszhatnak az oncogenek és a tumorsuppresszor gének. A carcinoid tumorokban immunreaktív módszerekkel kimutatható gének: c-myc (63%), bcl-2 (28%), c-erb-B-2 (31%), c-erb-B-3 (6%) és a c-jun (23%). Az ún. proliferating cell nuclear antigen (PCNA) incidenciája jelentősen nagyobb volt a jejunum- és ileum-carcinoidban, szemben az appendix hasonló tumorával (45).

Az emlőtumorhoz kapcsolt fehérje (pS2) is szerepet játszhat ezen neuroendocrin tumorok pathogenesisében és progressziójában (46).

Az appendixben kifejlődő carcinoid tumor malignus transzformációját 13%-ra becsülik, szemben az ileum carcinoid 53%-os hasonló esélyével (31).

A carcinoid tumorok a neuroendocrin neoplasiák csoportjába tartoznak, mert a carcinoid sejtekben ún. idegnövekedési faktor (NGF-szerű) aktivitás van. *In vitro* tenyésztetben a carcinoid tumor sejtjei neuralis phenotypusra váltanak (2).

A carcinoid tumorsejteken koexpresszálódik az ún. transforming growth factor  $\alpha$  és receptora (epidermal growth factor receptor, EGF-R) (1).

Carcinoidok sejtenyészetében kimutatták az ún. insulin-like growth factor-1 (IGF-1) fehérjét, és rendelkezésre áll a receptora is (1, 33, 42), és expresszálják a platelet-derived growth factort (PDGF), és receptorát is (7).



A carcinoid tumorhoz közel fekvő idegsejtben és idegrostokban immunbiológiai módszerrel ki lehetett mutatni a vasoaktiv intestinalis polipeptidet (VIP), a P-anyagot és a neuropeptid Y fehérjét, de nem volt somatostatin és szerotonin pozitív idegelem ezen a területen (48). A somatostatin egyebek mellett, normális körülmények között jelen van a plexus myentericus idegelemeiben (9, 15).

Bizonyosnak látszik, hogy mind az UC, mind a CD esetekben megnő a bélnyálkahártyában az argirophilsejtek, a chromogranin A- és a szerotonin-immunreaktív sejtek területe (14). A somatostatin-analógot kellő kritikával, sikeresen lehet alkalmazni a neuroendocrin tumorok diagnosztikájában (18), és a sebészileg el nem távolítható carcinoidok és a legtöbbször ezekhez társuló carcinoid krízis kezelésében (csökkenti a klinikai tüneteket és mérsékelheti a tumor progresszióját) (24, 48).

A chronicus, recidívára hajlamos, nem specifikus bélgyulladás kapcsán felszabadulnak mindazok a növekedési faktorok és különböző citokinek, amelyek hatására a környezetben lévő endocrin sejtek proliferációja létrejöhet, különösen akkor, ha ezt a nemkívánatos folyamatot fiziológiásan is gátló faktorok lokálisan hiányoznak.

Az IBD esetekben leírták a fokozott mértékű epithelsejt-képződést (37) és a mucosalis endocrin sejtek hyperplasiáját (5, 14, 16, 29, 35, 41), bár mások ez utóbbit nem tudták megerősíteni (11, 44).

A Crohn-betegség és az appendix carcinoid együttes előfordulása lehet véletlen (17).

A különböző sejtek által termelt kis molekulású peptidek (citokinek) jelentős autocrin, paracrin és endocrin hatással vannak az ún. immunsejtekre, a különböző epithelsejtekre, a mesenchyma sejtjeire, az endotheliumra és az extracellularis matrix képződésére (32). A citokineknek jelentős szerep juthat az IBD-hez társuló carcinoid tumorok genézisében, növekedésük szabályozásában (12, 34).

Az eddig leírt, CD-hez társuló appendix tumorok carcinoid szindrómát (43) nem okoztak.

Esetünkben a resectiós műtét után a carcinoid szindrómára is emlékeztető tünetek jelentek meg, ezért ismételt mértékű a vizelettel 24 óra alatt ürített szerotonin metabolit mennyiségét. Ez minden esetben meghaladta a normálérték felső határát.

Az elvégzett octreoscan nem mutatott ugyan körülírt, a carcinoidra utaló kóros dúsulást, de mind a 6 és a 24 órás felvételeken körülírt izotópdúsulás volt látható a bal vese felső pólusa előtt, a pancreas farki részének megfelelő területen. A vizsgálat értékelése nem könnyű, a beteg további követése fogja eldönteni, hogy GEP-tumorral, vagy a módszer álpozitív hibalehetőségével állunk-e szemben (18). A per os cukorterhelést követően kialakult hypoglycaemiát reaktívnak értékeltük. A hypoglycaemia kiváltotta adrenerg panaszok, és a carcinoid szindróma egyes tünetei nagyban hasonlítanak. A 24 órás gyűjtött vizeletben mért catecholaminok és metabolitjaik mennyisége is megemelkedett.

Esetünk annyiban tér el az eddig közölt esetektől, hogy a resectiós műtét után, klinikailag a carcinoid szindrómának is megfelelő tünetek alakultak ki. Az octreotid-scan alapján nem zárható ki a GEP-endocrin tu-

mor lehetősége. Ebben a vonatkozásban a beteg gondos ellenőrzése indokolt. Az appendix carcinoidra vonatkozó irodalmi adatok újabb szempont szerinti értékelése alapján megállapítottuk, hogy az appendicitises féregnyűlványokban nagyságrenddel többször fordult elő carcinoid tumor, szemben az autopsiás mintákkal. A nagyszámú bélgyulladással szemben ritkának számít a társuló carcinoid kifejlődése. Valószínűen a hatásos, lokális gátlófaktor (pl. somatostatin) hiánya is szükséges a carcinoid genéziséhez.

Esetünket ritkasága és az irodalmi adatok újabb szempontok szerinti elemzésből levonható következtetéseink miatt tartottuk közlésre érdemesnek.

**IRODALOM:** 1. Ahlman, H., Wängberg, B., Nilsson, O.: Growth regulation in carcinoid tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1993, 4, 889-915. - 2. Ahlman, J., Wigander, A., Mölne, J. és mtsai: Presence of nerve growth factor-like immunoreactivity in carcinoid tumour cells and induction of a neural phenotype in long-term culture. *Int. J. Cancer*, 1989, 43, 949-955. - 3. Aho, A. J., Heinonen, R. J., Lauren, P. A.: Carcinoid tumors of the appendix. *Acta Chirurg. Scand.*, 1971, 137, 801-806. - 4. Bauer, T.: Carcinoid og mb Crohn i appendix. *Ugerskr. Laeger.*, 1986, 148, 1091-1092. - 5. Bishop, A. E., Pietroletti, R., Taat, C. W. és mtsai: Increased populations of endocrine cells in Crohn's ileitis. *Wircnows Arch.*, 1987, 410, 391-396. - 6. Brown, G. A., Kollin, J., Rajan, R. K.: The coexistence of carcinoid tumor and Crohn disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1986, 8, 286-289. - 7. Chaundry, A., Papanicolaou, V., Öberg, K. és mtsai: Expression of PDGF and its receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Cancer Res.*, 1992, 52, 1006-1009. - 8. Collins, D. C.: 71000 human appendix specimens. A final report, summarizing forty year's study. *Am. J. Proctol.*, 1963, 14, 365-381. - 9. Costa, M., Patel, Y., Furness, J. B. és mtsai: Evidence that some intrinsic neurons of the intestine contain somatostatin. *Neurosci. Lett.*, 1977, 6, 215-222. - 10. Crohn, B. B., Ginzberg, L., Oppenheimer, G. D.: Regional ileitis, a pathological and clinical entity. *JAMA*, 1932, 99, 1323-1329. - 11. Dayal, Y.: Critical commentary to "Carcinoid tumor complicating inflammatory bowel disease". *Path. Res. Pract.*, 1994, 190, 1193-1198. - 12. Desreumaux, P., Brandt, E., Gambiez, L. és mtsai: Distinct cytokine patterns in early and chronic ileal lesions of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1997, 113, 118-126. - 13. Ekborn, A., Helmick, C. G., Zack, M. és mtsai: Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 1992, 103, 954-960. - 14. El-Salhy, M., Danielsson, A., Stenling, R. és mtsai: Colonic endocrine cells in inflammatory bowel disease. *J. Int. Med.*, 1997, 245, 413-419. - 15. Fehér, E., Brunstock, G.: Ultrastructural localisation of Substance P, vasoactive intestinal polypeptide, somatostatin and neuropeptide Y immunoreactivity in perivascular neurone of the gut. *Blood Vessels*, 1986, 23, 125-136. - 16. Gledhill, A., Hall, P. A., Cruze, J. P. és mtsai: Enteroendocrine cell hyperplasia, carcinoid tumours and adenocarcinoma in long-standing ulcerative colitis. *Histopathology*, 1986, 10, 501-508. - 17. Greenstein, A., Balasubramanian, S., Harpaz, N. és mtsai: Carcinoid tumor and inflammatory bowel disease: A study of eleven cases and a review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, 92, 682-885. - 18. Hoegerle, S., Nitzsche, E. U., Stumpf, A. és mtsai: Incidental appendix carcinoid. Value of somatostatin receptor imaging. *Clin. Nucl. Med.*, 1997, 22, 467-469. - 19. Janin, Y., Schwatz, D., Becker, J. M., Valderama, E.: Crohn's disease and carcinoid tumor of the appendix in child. *Z. Chinderchir.*, 1981, 4, 376-379. - 20. Kato, T., Owen, R. L.: Structure and function of intestinal mucosal epithelium. In *Handbook of mucosal immunology*. Szerk.: Ogra, P. L., Mestecky, J., Lanim, M. E. és mtsai. Acad. Press, Inc. 1994, 11-26. old. - 21. Kostbeek, J., Kelly, J. K.: Carcinoid tumor and inflammatory bowel disease. *J. Surg. Oncol.*, 1992, 49, 122-126. - 22. Kosakowski, C., Thompson, J. E., Feinberg, M. J.: Coexistence of primary Crohn's disease and carcinoid tumor isolated to the appendix. *Acta. Chirurg. Scand.*, 1986, 152, 233-236. - 23. Kvist,



O., Jacobsen, N.: Malignancy in Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1986, 21, 82–86. – 24. Kvols, L. K., Moertel, C. G., O Connel, M. J. és mtsai: Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 663–666. – 25. Langmann, M. J. S.: Epidemiological overview of inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory bowel diseases*. Szerk.: Allan, R. A., Rhodes, J. M., Hanauer, S. B. és mtsai. Churchill Livingstone, 1977. 35–39. old. – 26. Le Marc'hadour, F., Bost, F., Peoc'h, M. és mtsai: Carcinoid tumor complicating inflammatory bowel disease. *Path. Res. Pract.*, 1994, 190, 1185–1192. – 27. Levin, G. M.: Regulation of intestinal mucosal growth. In: *Growth of the gastrointestinal tract: Gastrointestinal hormones and growth factors*. Szerk.: Morisset, J., Solomon, T. E., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991, 175–185. old. – 28. Lundquist, M., Willander, E.: Subepithelial neuroendocrine cells and carcinoid tumors of the human small intestine and appendix. Comparative immunohistochemical study to serotonin, neuron-specific enolase and S-100 protein activity. *J. Pathol.*, 1986, 148, 141–147. – 29. Miller, R. R., Summer, H. W.: Argypophilic cell hyperplasia and an atypical carcinoid tumor in chronic ulcerative colitis. *Cancer*, 1982, 50, 2920–2925. – 30. Modlin, J. M., Sandor, A.: An analysis of 8305 carcinoid tumors. *Cancer*, 1997, 79, 813–829. – 31. Moertel, Ch. G., Dockerty, M. B., Judd, E. S.: Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer*, 1968, 21, 270–278. – 32. Mowat, Mcl. A., Viney, J.: The anatomical basis of intestinal immunity. *Immunological Rev.*, 1997, 156, 145–166. – 33. Nilsson, O., Wangberg, B., Theodorson, E. és mtsai: Presence of IGF-1 in human midgut carcinoid tumors – an autocrine regulator of carcinoid tumor growth? *Int. J. Cancer*, 1992, 41, 195–203. – 34. Radford-Smith, G., Jewell, D. P.: Cytokines in inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory bowel diseases*. (3<sup>rd</sup> ed.) Szerk.: Allan, R. A., Rhodes, J. M., Hanauer, S. B. és mtsai., Churchill Livingstone, 1997, 95–100. old. – 35. Rhode, J., Dhillon, A. P., Papadaki, L., Griffiths, D.: Neurosecretory cells of the lamina propria of the appendix and their possible relationships to carcinoids. *Histology*, 1982, 6, 69–79. – 36. Ryden, S. E., Drake, R. M., Franciosi, R. A.: Carcinoid tumors of the appendix in children. *Cancer*, 1975, 36, 1538–1542. – 37. Seraffini, E. P., Kirk, A. P., Chambers, T. J.: Rate and pattern of epithelial cell proliferation in ulcerative colitis. *Gut*, 1981, 22, 648–652. – 38. Solcia, E., Fiocca, R., Rindi, G. és mtsai: The pathology of the

gastrointestinal endocrine system. In: *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1993, 22, 795–821. old. – 39. Stahl, D., Tyler, G., Fisher, J.: Inflammatory bowel disease relationship to carcinoma. *Curr. Probl. Cancer*, 1981, 5, 5–65. – 40. Steeb, C. B., Trakair, J. F., Thomas, F. M. és mtsai: Prolonged administration of IGF peptides enhances growth of gastrointestinal tissues in normal rats. *Am. J. Physiol.*, 1994, 266, 1090–1098. – 41. Tehrani, M. A., Carfrae, D. C.: Carcinoid tumor and Crohn's disease. *Br. J. Clin. Prac.*, 1975, 29, 123–124. – 42. Thomas, A. G., Holly, J. M., Taylor, F. és mtsai: Insuline-like growth factor-1, insuline-like growth factor binding protein-1 and insuline in childhood Crohn's disease. *Gut*, 1993, 34, 944–947. – 43. Thorson, A., Björk, G., Björkman, G. és mtsai: Malignant carcinoid of the small intestine with metastases of the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspidal regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and an unusual type of cyanosis – a clinical and pathologic syndrome. *Am. Heart J.*, 1954, 47, 795–817. – 44. Van Landingham, S. B., Kluppel, S., Symmonds, R. és mtsai: Coexisting carcinoid tumor and Crohn disease. *J. Surg. Oncol.*, 1983, 24, 310–314. – 45. Wang, D. G., Johnston, C. F., Buchanan, K. D.: Oncogene expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*, 1997, 80, 668–675. – 46. Wang, D. G., Johnston, C. F., Liu, W.-H. és mtsai: Expression of breast-cancer-associated protein (pS2) in human neuro-endocrine tumours. *Int. J. Cancer*, 1997, 74, 270–274. – 47. Weis, A., Mayer, L.: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory Bowel Disease*. Szerk.: Allan, R. N., Rhodes, J. M., Hanauer, S. B. és mtsai. Churchill Livingstone, 1997, 637–632. old. – 48. Werling K., Lengyel G., Fehér E. és mtsai: Carcinoid tumor kezelése hosszú hatású somatostatin analóggal. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 301–305. – 49. Wood, W. J., Archer, R., Schaefer, J. W. és mtsai: Coexistence of regional enteritis and carcinoid tumor. *Gastroenterology*, 1994, 59, 265–269. – 50. Wright, N. A., Pike, C., Elia, G.: Induction of an epidermal growth factor-secreting cell lineage by mucosal ulceration in human gastrointestinal stem cells. *Nature*, 1990, 343, 82–85.

(Szabó Gábor Gusztáv dr., Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. 4004)

## Állásfoglalás a szakmai publikációk etikájáról

A Rihmer–Zonda vita kapcsán az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatás-etikai Bizottsága 1999. február 25-én tartott ülésén foglalkozott a magyar orvosi szakajtóban időnként megjelenő, a magyar orvosi tudományos élethez és szakmai folyóiratokhoz méltatlan stílusú és tartalmú írások kérdésével. A szakfolyóirat közismert feladata az új tudományos eredmények, szakmai tapasztalatok igényes publikálása, a különböző szakmai vélemények megjelentetése. A Bizottság elítéli az olyan megnyilatkozásokat, amelyek más eredményeinek a kétségbevonását célozzák, megalapozott ellenvélemény helyett, a forrás hitelességét vitatva. Sajnálatos módon ettől mentes a világ egyik legrégebben megjelenő orvosi szaklapja az Orvosi Hetilap sem. A tudományos folyóiratokban a publikációk szakmai és etikai színvonalának biztosítása megosztott felelősségnek tekinthető. A felelősség megoszlik a szerzők, a lektor, a szerkesztőség illetve a kiadó között. Ez az együttműködés általában a kölcsönös bizalom alapul, abból a természetes feltételezésből kiindulva, hogy minden résztvevő közös törekvése, hogy a szakmai tudományos mű stílusosan és tartalmilag is a lehető legjobb formában jusson el az olvasóhoz. Egymás munkáját lehet kritizálni tudományos ellenérvek felsorakoztatásával, de súlyos etikai vétségnek minősíthető minden olyan írásmű, amely érvek nélkül csak személyt érdekből, vagy más indítékok alapján kétségbe von tudományos következtetéseket. Az ilyen jellegű tevékenység a másik szakmai és erkölcsi hitelét szándékozik megkérdőjelezni. A Bizottság felhívja a magyar orvostársadalom figyelmét, hogy tudományos közleményeiben tartsa be a kutatás-etikai és orvosi etikai normákat, tartózkodjon a személyeskedő megnyilvánulásoktól. A Bizottság felhívja továbbá a szaklapok szerkesztőit és kiadóit, hogy tevékenységükkel a leghatározottabban lépjenek fel a tudományosság álcájában megjelenő etikátlan megnyilvánulásokkal szemben.

Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatás-etikai Bizottsága

### Szerkesztőségi megjegyzés:

A fenti vitát az OH részéről az 1999. 14. számában (805. old.) lezártuk. Az ott közölt szerkesztőségi kommentárban foglaltakat változatlanul fenntartjuk.



## A Springer Orvosi Kiadó kínálatából

### Gömör Béla (szerk.): **Nem szteroid gyulladásgátlók** (Gyógyszeres terápia sorozat)

Világszerte elterjedt a nem szteroid gyulladásgátlók alkalmazása az elmúlt évtizedekben – sokszor kritikátlanul, kellő körültekintés nélkül is kapják a betegek. A könyv szemléletalkító módon mutatja be a gyógyszerek alkalmazási területeit, elsősorban a reumatológiai kórképekben, de kiter a gyermekgyógyászati, fül-orr-gégészeti és nőgyógyászati alkalmazás lehetőségeire is. Ár: 1900,- Ft

### Matos Lajos (szerk.): **Időskorú betegek kezelése** (Gyógyszeres terápia sorozat)

Az öregedés folyamata betegség nélkül is jelentős változásokat hoz létre a szervezet működésében. Igen fontos megkülönböztetni azokat a betegségeket, amelyek általában időskorban jelentkeznek azoktól a változásoktól, amelyek többé-kevésbé minden korosodó emberben bekövetkeznek. Ehhez nyújt segítséget a könyv, amelynek főbb fejezetei: az öregedés patofiziológiája és klinikai farmakológiája, neurológiai és pszichiátriai kórképek, kardiológia, tüdőbetegségek, gasztroenterológia, vesebetegségek, urológiai kórképek, anyagcsere-betegségek, nem szteroid gyulladásgátlók, onkológia. (A Springer Orvosi Kiadó gondozásában, az elmúlt hetekben megjelent Síró-Bódor (szerk.): Gyakorlati gerontológia című kötet is e témakört dolgozza fel.) Ajánljuk a könyvet háziorvosoknak, gerontológusoknak, pályakezdő belgyógyászoknak, továbbá gyógyszerészeknek és egészségügyi szakdolgozóknak is.

Ár: 1290,- Ft

### Fekete Ferenc: **Erekciós zavarok**

„Nem túlzás azt állítani, hogy az elmúlt 15 évben több történt a merevedés megismerése és gyógyítása terén, mint a korábbi évezredekben együttvéve” – írja a szerző, aki arra vállalkozott, hogy könyvében összefoglalja a legutóbbi évek nemzetközi kutatásainak eredményeit, közreadja az eddig feltárt ismereteket és lehetőségeket az erekciós zavarok vizsgálatával és kezelésével kapcsolatban. A könyvben a legújabb élettani és biokémiai ismeretek mellett megtalálhatjuk az erekciós zavarok elfogadott diagnosztikájával és kezelésével foglalkozó fejezeteket. A mellékletben a gyakorló orvosok számára a mindennapi praxist segítő, jól használható összefoglalók találhatók.

Ár: 1690,- Ft

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9. szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítói helyein (Budapesten a Kapás utca 22-ben és a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben).

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(Nytitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer

### Megrendelőlap (OH 99/29.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

..... példányban, ..... Ft/db áron,  
..... példányban, ..... Ft/db áron,  
..... példányban, ..... Ft/db áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címezettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a postaköltséget rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
aláírás



## Antropológia

**Mitokondriális Éva és afrikai Ádám.** Lewin, R. (Cambridge, USA, közelebbi cím nincs): ORGYN, 1999, 10, 40.

Az ember eredetének kutatása átalakult a molekuláris biológia kifejlődésével. Nevezetesen a proteinek és a gén számsorok vizsgálata hajsza pontos, amikor a humán családot az emberszabású majmaktól származtatják és a modern ember, a homo sapiens elődjét az afrikai Ádámról és Évára vezetik vissza.

Amerikai és német kutatócsoportok 1997. júliusában közösen bejelentették, hogy a neandervölgyi ősember csontkövéleteiből DNA-t extraháltak és a DNA elegendő genetikai információt tartalmazott, hogy felfedje a faj evolúciós történetét. A molekuláris antropológia tudománya óriási lépést tett a teljes érettség felé. A genetikai üzenettörődék a mintegy 60 000 éves csontkövületből bizonyosan meglepő. Az élőkiből vett genetikai minta evolúciós nagyító, ami a múltat mutat. A bizonyítás nagyon összetett. A genetikai mutációk sok folyamatot befolyásolnak.

*Darwin* 1871-ben bizonyította, hogy az emberi faj bölcsője Afrika. Megfigyelte, hogy az afrikai nagy majmok anatómiaiailag közelebb vannak az emberhez, mint az ázsiai majmokhoz. Bizonyos protein kölcsönhatásokból, arra következtettek a paleoantropológusok, hogy a gorillák és csimpánzok fejlődésileg közelebb vannak egymáshoz, mint az emberhez. A DNA-ból származó következtetés szerint a csimpánzok fejlődésileg közelebb vannak az emberhez, mint a majmokhoz. Az 1960-as évek végén az ember és az emberszabású majmok szétválását 5 millió évre becsülték. Feltételezés szerint az első emberi ő, a Homo erectus Afrikából vándorolt mintegy 2 millió évvel ezelőtt az óvilágba, megalapítva annak népességét. Ebből fejlődött a Homo sapiens, kb. 200 000 évvel ezelőtt. A másik modell szerint a Homo erectus ugyanazon az úton kezdődött, de a Homo sapiens valahol Afrikában keletkezett. Ennek az alapító populációnak a leszármazottai vándoroltak

az óvilágba és felváltották a meghonosodott ódon populációt.

A multiregionális fejlődési elmélet szerint a neandervölgyi helyi ősi népességet váltotta fel a modern emberi. 1987-ben a molekuláris antropológia közbelépett a vitába. Ezek szerint a Homo sapiens modern alakja a ősből 100–140 ezer évvel ezelőtt alakult és minden jelenlegi ember ennek az afrikai népességnek a leszármazottja. *Wilson*, a Berkeley Kalifornia Egyetem kutatója, a mitokondriumokat vizsgálta. Ezek pálcikaszerű testek az állatok cytoplasmájában. A mitokondriális DNA alkalmas az evolúció vizsgálatára, mivel sokkal gyorsabb a mutációja, mint a mag DNA-nak, csak a női vonalon halad. Ez a közismert Évából származik, ezért *Wilson* hipotézise a „mitokondriális Éva” elmélet lett. A mitokondriális DNA számsor variációk az élő embereknek nagyon kis részében és a csimpánzoknak csak mintegy 1/5-ében láthatók. A jelenlegi népesség legnagyobb számsor variációja Afrikában van, ami arra utal, hogy a mi fajunk Afrikából ered. Az Y kromoszómában a genetikai variációkat vizsgálva, kutatva az eredeti Ádámot a legjobban az etiópiaiakban és a szudániakban hasonlítanak az európaiakhoz. A multiregionális evolúciós feltételezés arra utal, hogy a modern emberi népesség gyökerei a Homo erectushoz nyúlnak vissza, majd 2 millió évvel ezelőttre. Az egyetlen eredet az elmélet szerint a modern ember kevesebb, mint 200 ezer évvel ezelőtt Afrikában jött létre. A mitokondriális vizsgálatok arra utalnak, hogy a neandervölgyi és a modern ember közös őse 600 ezer évvel ezelőtt élt és a modern ember a neandervölgyieket váltotta fel.

*Jakobovits Antal dr.*

## Genetika

**Egyetlen gén mutációja által eredményezett reprodukció dysfunctio nőkben.** Adashi, E. Y. (Department of Obstetrics and Gynecology, 546 Chipeta Way, Room 109, Salt Lake City, UT 84108, USA): N. Engl. J. Med., 1999, 430, 709.

A neuronok egy csoportja a gonadotropinokat kibocsátó hormon (GnRH) szekrécióját szabályozó központi tengely. A sejttestük a nucleus arcuatusban van, a nyúlányai pedig az eminentia medialisban végződnek, közel a hypothalamohypophysealis portalis erekhez. A GnRH specifikus sejtfelületi receptorokhoz kötődik a hypophysis sejtjeiben, amelyek folliculusstimuláló és luteinizáló hormont termelnek. Mivel a neuronok 60–90 perces időközönként váltják ki a GnRH kibocsátást, a folliculusstimuláló és a luteinizáló hormon is pulzatis módon választódik ki. A ciklusos rendellenességek viszonylag gyakoriak. Ezek leggyakrabban feltehetőleg hypophysis feletti rendellenesség következménye, de genetikai diszpozíció is szerepelhet. A genetikailag meghatározott ciklusrendellenességek eredete hypophysis alatti, az eredetük helye legtöbbször a petefészek.

Sok genetikailag meghatározott ciklus rendellenessége pubertas idején válik nyilvánvalóvá. A serdülés a hypothalamus GnRH pulzatis kiválasztásával kezdődik, ami aktiválja a hypophysis-petefészek tengelyt és ösztrogén produkcióhoz vezet a másodlagos nemi jelleg kifejlődésével. Tizenegy genetikailag meghatározott és fenotípus alapján nyilvánvaló ciklusrendellenesség molekuláris alapját állapították meg. E rendellenességek többsége öröklődik autoszomális recesszív módon. Nem minden genetikailag meghatározott ciklusrendellenesség a hypothalamo-hypophysis-petefészek tengely belső abnormalitásának az eredménye. A legjelentősebb ebben a tekintetben a 21-hidroxiláz (a CYP21 mutáció) vagy a 11 $\beta$ -hidroxiláz elégtelensége (a CYP 11B1 mutáció) következtében előálló veleszületett mellékvesehyperplasia, amelyek klasszikus formája kétes genitálissal és változó mértékű virilizációval társul.

A Kallmann-szindrómát a szaglószervi és a GnRH-t produkáló neuronok vándorlásának embrionális hiánya jellemzi. Az anosmia hypogonadotrop hypogonadizmussal társul. Ez a szindróma mindkét nemből előfordul, de a férfiakban ötször gyakoribb, mint a nőkben. A vélt Kallmann-gén klónozásáról 1991-ben számoltak be, az X-kromoszóma rövid karjának disztális végében. Autoszomális géneket nem azonosítottak.



**GnRH-val szembeni rezisztencia.** GnRH-receptorgén mutációt 1997-ben mutattak ki idiopathiás hypogonadotrop hypogonadismusban szenvedő rokonokban. Spontán thelarche következett be 4 éves korban. A gonadotropin és ösztadiol szint alacsony-normális volt a ciklus korai follicularis fázisában.

**A folliculusstimuláló hormon izolált elégtelenségét** először 1972-ben közölték: a betegnek elsődleges amenorrhoeája, nemi infantilizmusa és eunuchoid alkata volt. A szérumban luteinizáló hormon koncentráció magas, a szérumban folliculusstimuláló hormon és ösztadiol koncentráció nagyon alacsony volt. Human menopauzális gonadotropin adás 14 napon át folyamatosan emelte a szérumban ösztadiol koncentrációt és a cervixnyák szekréciót. A vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy a folliculusstimuláló hormon veleszületett elégtelensége nem idéz elő maradandó petefészkek fejlődési zavart és, hogy a folliculusstimuláló hormon csak a follicularis fázis utolsó 14 napján nélkülözhetetlen.

**Hypergonadotrop hypogonadismus.** A folliculusstimuláló hormon receptorgén mutációján a tulajdonított ciklus-rendellenességet 1995-ben írták le. Jellemzi az elsődleges vagy másodlagos amenorrhoea, 20 éves kor előtti kezdet, 46XX karyotípus, 40 mNE-nél nagyobb szérumban folliculusstimuláló hormonkoncentráció.

**Luteinizáló hormon rezisztencia.** A luteinizáló hormon receptorgén mutációjának tulajdonítható ciklus-rendellenességet 1996-ban közölték. Prolongált amenorrhoeás periódusokban nyilvánvalóan anovulációs méhvérzések fordulnak elő. A szérumban gonadotropin koncentráció normális. A mutáns receptorok nem kötődnek a luteinizáló hormonhoz, vagy nem reagálnak a hormonra megnövekedett cAMP produkcióval.

**Veleszületett mellékvese lipoid hyperplasia.** A szteroidogén heveny szabályozó protein egy mitochondrialis foszfoprotein a felelős a koleszterin áthelyeződéséért a mitochondrialis külső membránról a belsőre, ahol pregnenolonba alakul át. A petefészkek elégtelenség a pubertás után következik be, mivel a gonád szteroidogenezis csak akkor válik eléggé aktívvá, hogy megfelelő koleszteron akkumulációt okozzon a petefészkek sejtek károsodására.

**A galactosaemia** röviddel a világrajövetel után hepatomegaliát, sárgaságot és növekedéskorai elégtelenséget eredményez. A galaktóz-1-foszfát átalakulását katalizálja uridil-defoszfo-galaktózbba.

**A McCune-Albright-szindrómát** jellemzi a tejescávé színű barnás bőrfoltok, polyostoticus fibrosus dysplasia és néhány endokrin rendellenesség: multinodularis toxikus golyva, hypophysaer gigantismus, amenorrhoea-galactorrhoea, Cushing-szindróma és korai pubertás. A pubertás praecox gonadotropintól független és nem lehet GnRH analóg kezeléssel felfüggeszteni. Feltételezhető, hogy szomatikus mutáció következménye, ami a korai embryogenesis idején kezdődik.

**Aromatáz deficit** gyanúja 1991-ben merült fel először. Egy terhes folyamatosan virilizálódott a 3. trimeszterben, a szérumban ösztadiol, ösztroin és ösztroin nagyon alacsony, a szérumban tesztoszteron koncentráció viszont magas volt. Más esetekben hypergonadotropismust találtak. Az aromatáz deficit nem mellékvese eredetű női pseudohermaphroditismust eredményez, amit jellemeznek születéskor a virilizált külső nemi szervek, később a primer amenorrhoea, a nemi infantilismus, eunuchoid arányok, magas növekedés, hyperandrogenismus, csökkent ösztroin, fokozott gonadotropinszint és serdülőkorban a multicystás petefészkek. A hyperandrogenismus valószínűleg az androgének ösztrogénekbe való átalakulása megszakadásának következménye és a keletkezett hypergonadropismus okozza a multicystás petefészkeket.

**A II típusú 3  $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz deficit okozta veleszületett mellékvese-hyperplasia.** Az újszülöttek mellékvese-elégtelenségének a leggyakoribb oka a veleszületett mellékvese-hyperplasia. A hyperplasia oka a fokozott corticotropin szekréció. A veleszületett mellékvese-hyperplasia másik leggyakoribb oka a 3  $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz elégtelensége, ami mellékvese- és gonadműködést befolyásol. A súlyos 3  $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz elégtelenség az újszülöttekben kortizon és aldoszteron deficit tüneteit váltja ki és ha korán nem kóriszmezik és kezelik, halálos lefolyású. A nemi szervek fejlődése normális vagy enyhe virilizáció észlelhető leginkább a pu-

bertáskor. Némelyik betegnek idült anovulációja és primer amenorrhoeája van. A felnőtt korban kezdődő 3  $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz hyperandrogenismussal társul.

**A 17 $\alpha$ -hidroxiláz és 17,20-liáz deficit okozta veleszületett mellékvese-hyperplasiát** a glükokortikoid, androgén és ösztroin szintézis jelentős zavara jellemzi. A CYP17 gén mutáció mind a mellékvese, mind a gonád szteroidogenezist befolyásolja. A 17 $\alpha$ -hidroxiláz deficitben szenvedő nőknek nemi infantilismusuk, hypogonadismusuk van, a petefészkekben mégis normális számú antrális stádiumot elért folliculus található. Sok asszonynak multicystás petefészke van.

A női reprodukcióban kimutatott mutációk többnyire hypophysa alatti eredetűek és elsődlegesen a pubertás idején manifesztálódnak. A többség autoszomális recesszív mutáció, ami funkcióvesztést eredményez. E mutációk kimutatásának gyarapodása várható a jövőben a gyakrabban végzett vizsgálatokkal, mind több nőben kutatva a reprodukcióban dysfunctio genetikai alapját.

Jakobovits Antal dr.

**A petefészek öröklött veszélyének kitétt nők felismerése: ki és miért?** Frank, T. S. (Myriad Genetic Laboratories, Salt Lake City, Utah, USA): Contemp. OB/GYN, 1998, 43, 27.

Sok öröklődő rákszindróma alapját szolgáló gént azonosítottak és karakterizáltak, lehetővé téve olyan tesztek készítését, amelyek kimutatják a rák fokozott kockázatának kitétt betegeket a germinális vonal mutációjának eredményeként. Az újonnan karakterizált gének között vannak azok, amelyek az öröklődő petefészkek döntő többségéért felelősek. A legtöbb öröklődő petefészkek a BRCA1 és BRCA2-ben történt öröklött mutáció következménye. A BRCA1 és BRCA2-t, amelyeket „emlőrák gének”-nek neveznek, felelősek a legtöbb öröklődő petefészkek keletkezéséért is.

A rák egyetlen sejt néhány fontos génjének elszennvedett mutációjából ered, amelyek a sejtosztódást kontrollálják. A legtöbb rák „szomatikus” mutációból ered, amit világrajövetel után lehet szerezni, talán karcinogén tényezők hatására, vagy a mitosis fo-



lyamán a sejtek tévedéséből kifolyólag. Amikor a sejt osztódik, a mutáció átmegy a két lánysejtbe. A legtöbb emberi hámszövetben csak a „törzs-sejtek” őrzik meg osztódási képességüket, míg a lánysejtek típusosan differenciálódnak, eleve kizárva a további osztódást. Ezzel ellentétben a felszínhám, amelyből a petefészekrák ered, szokatlan, mert a sejtosztódás után minden sejt megtartja a korlátlan osztódási képességét. Így a mutáció felhalmozódhat e sejtvonal minden sejtjében addig, amíg malignus fenotípust akvirál. Egy, néha több sejt további genetikai károsodást szenved és rákba progrediál.

A predisponáló mutációkat hordozó nők csak genetikai teszteléssel mutathatók ki. A genetikai tesztelés pedig nem alkalmas eszköz az átlagos népesség szűrésére, ezért a nőgyógyászoknak a beteg családját, vagy személyes rákos anamnézisének kell felmérni és meghatározni, hogy szükség van-e a veszélyeztetettség további vizsgálatára. A BRCA1 és BRCA2 a főbb gének, amelyek öröklődő emlő- és petefészekrákkal társulnak. A BRCA1-t és BRCA2-t eredetileg, mint „emlőrák gének”-et karakterizálták, amit a nevük is tükröz. Most azonban már tudjuk, hogy ebben a két génben létrejött mutáció a felelős az öröklődő petefészekrákok egy részéért (5–10%). A fogékonyság a petefészekrákra autoszómálisan, domináns jellegűen öröklődik, a BRCA1 vagy BRCA2 mutációs másolat az egyik szülőről (anyáról vagy apáról) adódik át. A legtöbb BRCA1 és BRCA2 tumoros betegnek invazív rákja van. A papillaris serosus carcinomák dominálnak, de előfordulnak endometrioid és mucinosus rákok is közöttük. Egy asszonynak, aki 50 évesnél fiatalabb, akinek családjában az első- vagy másodfokú rokonaiban 50 éves kor előtt emlőrák fordult elő, 1:4 a valószínűsége, hogy BRCA1 vagy BRCA2 mutáció hordozó. Helytelen az a nézet, hogy ha egy nő anyjának nem volt emlő- vagy petefészekrákja, az öröklődés veszélye kizárt. A nők 50%-ának a predisponáló mutációja ugyanis az apától ered. Előfordul, hogy az öröklés veszélyére csak a másod- vagy harmadfokú rokonok, nagynénik és unokatestvérek rákja utal. A rizikóra mutat, ha egy családból két vagy több nő menopausa előtt emlőrákban szenved. Közel 5 pete-

fészekrák közül 1 BRCA1 és BRCA2 mutációval társul 40 éves kor előtt, de sohasem 35 éves kor előtt. A profilaktikus oophorectomia csökkenti, de nem iktatja ki a rák rizikóját a BRCA1 és BRCA2 mutációt hordozókban. A szájon át szedhető fogamzásgátlók csökkentik a petefészekrák rizikóját az átlagos népességben. A BRCA1 vagy BRCA2 mutációt hordozóknak a 6 éven át szedett fogamzásgátló 60%-kal csökkentette a petefészekrák rizikóját. Profilaktikus oophorectomia után a hormonpótló kezelés, úgy mint az orális fogamzásgátlók, a genetikailag hajlamos nők emlőrák veszélyét növelik. A sporadikus petefészekrákokban a genetikai károsodás, ami megindítja a malignitást, szerzett, de az öröklött petefészekrákban az első és kritikus első „csapás” öröklött, ezért minden sejtben beleértve a keringő fehérvérsejteket is kimutatható. A BRCA1 és BRCA2 gének lehetőséget adnak a petefészekrákra hajlamos nők direkt kimutatására.

Jakobovits Antal dr.

## Gastroenterologia

**Coeliakia kezeletlen felnőttekben: Diagnózis gyermekorvos által.** Corvaglia, L. és msai (Department of Pediatric Gastroenterology, „St. Orsola” Hospital, University of Bologna, Department of Pediatrics, „F. Ferrari” Hospital, Casarano): *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 839.

A kezeletlen coeliakia súlyos magatartási zavarokat okozhat. A szerzők három felnőtt depressziós beteget ismertettek. Beteg gyermekük családi anamnézisének a felvétele vezetett el a szülők ismeretlen vagy kezeletlen coeliakiájának a felismeréséhez, amely intestinalis tüneteket nem okozott.

**1. eset:** 19 éves nő 1 éves fiát visszatérő szorulás miatt vitte vizsgálatra. Az anya előadta önmagáról, hogy 2 éves koráig idült hasmenése volt, gyakran hányt és rosszul fejlődött. A jejunális biopsia villosus atrophit mutatott. A coeliakia ellen bevezetett gluténmentes étrendre a gyomor-bél-tünetek megszűntek.

Tizenkét éves korában a diétát önként megszakította. A normál étrend ellenére hasi panaszai nem jelent-

keztek, rendszeresen fejlődött. Tizennégy éves korától az iskolai előmenetele hanyatlani kezdett, a szociális aktivitása csökkent, az érdeklődése beszűkült. Tizenhat évesen depressziót állapítottak meg és antidepresszívumokat adtak. Kissé javult.

Tizennyolc éves korában férjhez ment, egy év múlva szült. Tizenkilenc évesen került a szerzők intézetébe. A jejunális biopsia coeliakiát igazolt. Fél év gluténmentes étrend után a psychiatriai állapot annak ellenére teljesen rendeződött, hogy a beteg az antidepresszív kezelést két hónap múlva magától megszüntette. Az EmA teszt negatív lett. Egy év után is panaszmentes, az étrendet betartja.

**2. eset:** Az 1969-ben született nő fiát vitte a gyermekorvoshoz. Saját magáról elmondta, hogy 7 hónapos korától rosszul fejlődött, fájt a hasa és enyhe hasmenései voltak. Kétéves korában coeliakiát diagnosztizáltak. Gluténmentes étrendre gyorsan megjavult. Tizennégy éves korában a diétát megszüntette. A normális étrend mellett 3 hónap múlva szorulása lett. A következő hónapokban kezelésre nem javuló anaemiája lett, kedvetlenné vált, az aktivitása csökkent. Depressziója ellen antidepresszív szereket kapott.

Huszonégy éves korában férjhez ment, egy év múlva szült. 1995-ben, 26 évesen került a szerzők osztályára. A vizsgálatok coeliakiát igazoltak. Az előírt étrendre a szorulása megszűnt, a Hb-szintje rendeződött. Két hónap múlva a psychiatriai zavarai eltűntek, a antidepresszívumokat elhagyta.

**3. eset:** 25 éves nő 3 éves gyermekénél coeliakiát ismertek fel (rossz étvágy, idült hasmenés, hányás). Az anya önmagáról elmondta, hogy egy éves korában a hasmenésekkel váltakozó szorulásai miatt a kórházban „subocclusiv syndromát” állapítottak meg, amely kétéves kora után megszűnt. Tizennégy éves korában depressziós lett, szorongott, álmatlanság kínozza, a közösségből visszavonult. Huszonkét éves korában az epizódokban jelentkező viselkedési zavarai ellen antidepresszívumokat kapott. E közben férjhez ment, 2 év múlva szült. A szerzők intézetébe akkor került, amikor gyermekénél coeliakia derült ki.

Az anyánál elvégzett EmA teszt pozitív lett, a jejunális biopsia is igazolta a coeliakiát. A bevezetett glutén-



mentes étrendre a depressziós tünetek 2–3 hónap alatt teljesen megszűnnek, az antidepresszívumokat fokozatosan elhagyták, az EmA teszt negatív lett, a beteg 4 kg-ot hízott és még 20 hónap múlva is „boldognak” mondta magát.

A coeliakia a genetikailag hajlamosak gluténfogyasztás okozta autoimmun betegsége. A tünetek nemcsak az intestinalis, de más szervekben is jelentkezhetnek.

A neurológiai szövődményei: progresszív myoclonus-ataxia, myopathia, perifériás és autonóm neuropathia, myoclonus, agytörzsi encephalitis, cereberalis vasculitis, agyatrophia, demencia, látásromlás macula-degenerációval és epilepsia.

A gyakoribb pszichiatriai megnyilvánulásai a depresszió, különböző személyiségzavarok, szorongás, schizofrenia és autizmus. Az okát nem ismerjük.

Magatartási zavarokban és a szokásos kezelésre nem javuló depresszióban coeliakiára is gondolni kell.

Kollár Lajos dr.

## Endokrinológia

**A hypophysisdaganatok kórisméje és kezelése.** Veznedaroglu, E. és mtsai (Department of Neurosurgery, 834 Walnut Street, Suite 650, Philadelphia, PA 19107, USA): Curr. Opin. Oncol., 1999, 11, 27.

Az endogén Cushing-kórt az esetek közel 70%-ában ACTH-t szecernáló hypophysisdaganat idézi elő, ami a hypophysis mellső lebenyében a corticotrop sejtekből indul ki. A többség microadenoma, a maradék macroadenoma. A macroadenomák 50%-a invazív.

Az átlagos népesség 12–27%-ának hypophysisdaganata van és ezek többsége prolactinoma. Szerzők szerint a mikrosebészeti kezelés a legjobb, a gyógyulási arány microadenomák esetén 90%, macroadenomáknál pedig 67%.

A növekedési hormont szecernáló somatotrop sejtekből indul ki az acromegaliát előidéző adenoma. Az acromegaliát kiváltó daganatok 50%-a macroadenoma. A betegek mortalitását a cardiovascularis, respirációs és gastrointestinalis malignus kórfolya-

matok idézik elő. A Cushing-betegséghez hasonlóan a mikrosebészet a legjobb kezelési mód. A növekedési hormon koncentrációjának 2,5 µg/l alá csökkentése a mortalitást az általános gyakoriságra redukálja. Az octreotid somatostatin-analóg, a somatotrop tumorok somatostatin-receptoraihoz kötődik, gátolja a gonadotrop hormon szintézisét és szekrécióját. Egyes közlések szerint az octreotid az acromegalia hatásos kezelési módja, a daganat zsugorodását, fibrosist idézi elő. Hasznosnak bizonyult a műtét előtti kezelésben.

A prolactint szecernáló daganat a lactotrop sejtekből eredő prolactinoma. A többség microadenoma. A betegek több mint 75%-ának galactorrhoeája van. További tünet az amenorrhoea, férfiakban a libidóvesztés. A kezelés élethossziglan szükséges bromocriptinnel vagy cabergolinnal. A sebészeti kezelés a gyógyszeres kezelésre érzéketlen esetek gyógyítására alkalmas. A 200 ng/ml alatti prolactin szint esetén a gyógyulási ráta 75%, a recidíva 15%.

A nem-funkcionáló ún. nulla sejt adenomák a hypophysisdaganatok közel 25%-át teszik ki. A valóságban a többségük gonadotropint produkáló adenoma. Subtotalis resectio, perzisztáló, vagy recidiváló tünetek esetén a sugárkezelés megfontolandó. A sugárkezelés marad azok számára is, akik sebészeti kezelése ellenjavallt, vagy azt elutasítják.

Jakovits Antal dr.

**A hypophysisadenomák cyto genesisise és pathogenesisise.** Asa, S. L., Ezzat, S. (Department of Pathology, 600 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 1X5, Kanada): Endocr. Rev., 1998, 19, 798.

A hypophysisadenomák hormonális aktivitása tükrözi a cytodifferenciációjukat. Az adenohypophysis több sejttypusból összetett mirigy, amely sok hormont termel. Van plurihormonális feltételezés is. A hypophysisadenomák áttétet nem adó, az adenohypophysis sejtjeiből álló daganatok. Újabb adatok szerint a hypophysisadenomák a átlagos népesség közel 20%-ában fordulnak elő. A nagy feloldó képességű computertomographiás, vagy mágneses rezonancia vizs-

gálatok véletlen leletei 3 mm vagy nagyobb átmérőjű daganatokat mutatnak ki. E daganatok többsége nem-funkcionáló, újabb felismerés szerint gonadotrop differenciációjú vagy prolactinoma, amely klinikai tüneteket nem okoz. A gyakoriság a korrallal nő, 50–60 évesek boncolási anyagában több, mint 30%-os az előfordulása a klinikailag fel nem fedezett tumoroknak. A prolactinomák a hypophysisadenomák mintegy 1/3-át teszik ki. Klinikailag nem társulnak hypersecretiós tünetekkel, de tömegükkel fejfájást, hányingert, hányást, vagy látótérkieszt idézhetnek elő.

A hypophysisadenomák gyermekkorban ritkák, csak 3,5–8,5%-ot kórisméznek a 20. életév előtt. A gyermekori tumorok a lányokban gyakoribbak. Az adenomákat 4 fokozatba sorolják: I. microadenoma, 1 cm-nél kisebb az átmérője, II. az átmérő 1 cm-nél nagyobb, III. kisebb vagy nagyobb helyileg invazív daganat és IV. nagy invazív, extrasellarisan növekvő tumor.

A gonadotropint és prolactint produkáló daganatok alcsoportosítása, mint somatotrop adenoma prolactin tartalommal, mammosomatotrop adenomák, vagy kevert somatotrop-lactotrop adenomák, nehéz ultrastrukturális analízis nélkül.

Biokémiai vizsgálatok kimutatták, hogy az ösztrogénreceptorok a prolactint produkáló adenomákban lokalizálódnak. Az ösztrogének direkt a receptoraikon keresztül szabályozzák a prolactingén transzkripciót, a szintézist és szekréciót.

Jakovits Antal dr.

**A hypophysis betegségei terheségben.** Molitch, M. E. (Center for Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine, 303 Chicago Ave., Chicago IL 60611, USA): Sem. Perinatol., 1998, 22, 457.

A normális hypophysis terheségben megnagyobbodik, elsősorban a prolactint produkáló lactotrop sejtek hyperplasiája miatt. A méhlepény által termelt ösztrogének és progeszteron serkentik a prolactin szekrécióját. A szérumból prolactinszint növekedésével párhuzamosan nő a lactotrop-sejtek nagysága és száma.



Microadenoma (<10 mm-es daganat) esetén a hypophysisfunkció normális, macroadenoma (>10 mm-es átmérő) esetén a nyomás miatt a hypopituitarismus különböző fokát észlelhetjük. Hyperprolactinaemia a betegek  $\frac{1}{3}$ -ában infertilitást okoz, zavarja a hypothalamo-hypophyseos-ovariális tengelyt csökkenti a pulzatis GnRH szekréciót. A hyperprolactinaemia oka az esetek több mint 50%-ában prolactinoma, amit mágneses rezonancia vagy computertomographiás vizsgálattal ki lehet mutatni. Ha daganatot nem lehet kimutatni idiopathiás hyperprolactinaemiáról beszélünk. Hyperprolactinaemia esetén a betegek rendszerint infertilisek.

A prolactinomát transsphenoidalis szelektív reszekcióval és gyógyszeresen dopamin-agonistákkal: bromocriptinnel, pergoliddal, vagy cabergolinnal lehet kezelni. A sebészeti kezelés a prolactinszintet microadenomák esetén 60–80%-ban, macroadenomák esetén pedig 15–30%-ban normalizálja. A dopamin elsősorban a hypothalamus szintjén gátolja a prolactint. A bromocriptin tartós hatású dopaminreceptor-agonista. A sugárkezelés a hyperprolactinaemiát csak a betegek  $\frac{1}{3}$ -ában korrigálja 10–15 évre, a betegek 50%-ában hypopituitarismust okoz.

A terhesség hormonális milliője serkenti a lactotrop sejteket, a prolactinomák jelentősen megnagyobbodnak. A bromocriptin terhesség alatt a daganat jelentős csökkenését váltja ki.

Ha peteérés és fogamzás következik be a hyperprolactinaemiának nincs hatása a magzatra és a terhességre. A szoptatás, bár serkenti a prolactin szekrécióját a normális gyermekágy első heteiben, illetve hónapjaiban, daganatnövekedést nem vált ki. A tejapasztás végett adott bromocriptin több esetben görcsrohamokat, vagy agyvérzést váltott ki.

Az acromegaliások mintegy 40%-a hyperprolactinaemiás. A legtöbb beteg macroadenomás. Az acromegaliás terhest ellenőrizni kell a növekedés irányában. A betegek 25–35%-a hypertóniás, sóretenció előfordul, a koszorúér-betegség szintén gyakoribb.

Csökkent hypophysisműködés hypothalamus vagy hypophysisnyéldaganat nyomása miatt, így craniopharyngeoma, meningeoma, hypophysis-

daganat eltávolítás, vagy besugárzás miatt. A hormondeficit lehet részleges, vagy teljes, gyakori a gonadotropin kiesés. Terhesség alatt pajzsmirigy- és mellékvesehormon adása célszerű. Glucocorticoid adása, mint 100 mg hydrocortison 8 óránként iv. a szülési stressz miatt szükséges. Fertőzés esetén prolongált glucocorticosteroid adás javasolt. Erre a célra a prednizolon alkalmas, mert a placéntán nem megy át.

Lymphocytás hypophysitis peripartalisan fordul elő. Feltételezhető az autoimmun eredet. Fejfájást vagy látótérkiesést okozhat. A hypopituitarismus megállapítása után, a hormonpótló kezelést azonnal el kell kezdeni.

A Sheehan-szindróma oka hypophysishemorrhagia, ami a szülés után néhány órával következik be. A betegek azonban hónapokkal vagy évekkel később jelentkeznek: az anamnesisben tejelválasztás hiányával, a menstruáció újra be nem következésével, hideggel szembeni érzékenységgel, fáradékonysággal. A szindróma megkülönböztethető heveny és idült alakja. Az akut forma potenciálisan halálos, a betegek 25%-a a szülés után 30 napon belül meghal hypophysisinfarctus következtében. A heveny alakban perzisztáló hypotensio, a tejelválasztás hiánya, hypoglycaemia észlelhető. A hypophysis szövetének kevesebb, mint 10% marad meg. Computertomographiával részlegesen vagy teljesen üres töröknnyereg látható. Az idült alakban a hypophysisinfarctus kisebb és szülés után hetekkel, évekkel látható. Jellemzik az amenorrhoea, libidóvesztés, de sok asszony ciklusai normálisak, sőt spontán terhességről is beszámoltak. Fáradékonyság, száraz bőr a csökkent pajzsmirigyműködéssel kapcsolatosak. A fáradékonyság, a szemérem- és hónaljzsőrzet kihullása, hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés mellékvese-elégtelenségre utalnak. Gyakori a tejelválasztás hiánya és némi emlősrövidítés. Az ACTH, prolactin és növekedési hormonszint rendszerint alacsony.

A vasopressin szekréciójának hiányát suprasellarisan terjedő hypophysadenoma, hypothalamusdaganat, trauma idézheti elő. Desmopressinnel kezelhető. Előfordul, hogy a diabetes insipidus csak terhesség alatt manifesztálódik, vagy fejlődik ki. Az, ame-

lyik szülés után kezdődik, valószínűleg Sheehan-szindróma részjelensége, különösen ha a kórelőzményben szüléssel kapcsolatos vérzés van.

Jakobovits Antal dr.

## Szülészet és nőgyógyászat

**Újszülött kimenetel hármas ikerterhességben hüvelyi szülés kísérlete után.** Grobman, W. A. és mtsai (333E Superior, Suite 410, Chicago, IL 60611, USA): Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, 179, 942.

A szerzőknek 1993–1997 között 45 346 szülésük volt, köztük 103 (0,23%) hármas ikerszülés. A terhességek kora szüléskor 28–37 hét volt. 29 terhes hüvelyen át szült 87 élő magzatot, ezek közül 26 (29,9%) fejevégű fekvésből spontán és 20 (23,0%) fogó vagy szívófogó segítségével. 41 (47,1%) magzat medencevégű született, 36 esetben a 2. vagy 3. újszülött extrakcióval és 5 spontán. Négy (12,1%) terhes hüvelyi kísérlete után császármetszéssel szült. A javallat 3 esetben a szülőfájások leállása és egy esetben az első magzat megszületése után idő előtti lepényleválása volt. A kontroll csoport 99 császármetszéssel világrahozott hármas iker újszülött volt. RDS-ben 12 hüvelyen át és 21 császármetszéssel született újszülött szenvedett. Kamrai agyvérzése 2 sectióval születettnek volt. Egy újszülött halt meg hypoplasias bal szívfél szindrómában. A szerzők fontosnak tartják és mindig törekednek a magzatok születése közti időt minél rövidebbre korlátozni. Ez maximális kilátást adott a sikeres és szövődménymentes hüvelyi szüléshez. Azok az asszonyok, akik akceptálták a szülés hüvelyi kísérletét, nagy valószínűséggel hüvelyen át is szültek. Rövidebb volt az ápolási napok száma, de nem növekedett az anyai vagy az újszülött szövődmények gyakorisága. A szerzők ezt előnyösnek ítélik egy olyan anya számára, akinek 3 újszülöttről kell gondoskodni.

Jakobovits Antal dr.

**Magzati vérvizsgálat közvetlenül az egyik monochorialis ikermagzat elhalása előtt és 24 órán belül utána.**



Nicolini, U. és mtsai (1st Department of Obstetrics and Gynecology, Clinica Mangiagalli, Milano, Olaszország): Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, 179, 800.

Egyik magzat elhalása monochorialis ikerterhességben jelentős kockázatot jelent a túlélőre, akinek méhen belüli vagy újszülöttkori elhalása eléri a 38%-ot. Ezen kívül központi idegrendszeri, vese, mellékvese, máj, tüdő, gyomorbélhuzam, végtag és bőr elváltozásai lehetnek a túlélőnek.

A szerzők az utóbbi 10 évben 7 spontán méhen belüli elhalás és egy kálium-kloridos szelektív foetocidum utáni elhalás esetében végeztek vérvizsgálatot. A terhességi kor az elhaláskor 24 (22–34) hét volt. Hat esetben a kisebb, egy esetben a nagyobb iker halt el és egy esetben az elhalt a testvérével azonos nagyságú volt, az elhalás oka köldökzsinórcsomó volt. Hat esetben az iker-iker transzfúziós szindróma szonográfiás jelei: polyhydramnion az egyik, oligohydramnion a másik peteürben, méhfalhoz nyomott ikermagzat, nagyságteltetés, a recipiensben nagy, telt húgyhólyag és túltengett szív. A szelektív foetocidum hydrocephalus miatt történt.

Öt magzat köldökzsinórvérében az elhalás előtt acidózist, 3-ban pedig hypoxiát találtak. Négy túlélő köldökzsinórjából is vettek vért a másik elhalása előtt és egyik sem volt anaemiás. Elhalás után a túlélő négy vérenek alacsony volt a hematokrit értéke és kettő acidaemiás volt. Három iker a terminusban született, szövödmény nem volt. Négy magzat tartósan mozdulatlan volt kinyújtott végtagokkal. Egy sürgősségi császármetszést végeztek a másik ikermagzat elhalása után 24 órán belül. Az anaemiás 4 túlélő közül kettőt termináltak, egy újszülött meghalt és a maradék egy neurológiailag súlyosan károsodott. Két újszülöttnak porencephaliás cystái voltak.

Az elhalás után a túlélő magzat vérének anaemiásnak találták 24 órán belül. Egy magzat nem volt anaemiás a másik elhalása előtt, de utána a hematokrit értéke csökkent. Négy magzat a másik elhalása után 24 órán belül súlyosan hypotóniás lett. A leletek alátámasztják azt a nézetet, hogy a túlélő magzatok szervsérüléséhez a haldokló magzatba történő heveny vérleadás vezet. A hypovolaemiás shockhalált, a hypoperfusio pedig parenchymás károsodást okozhat.

A hypovolaemia legvalószínűbb, hogy még az elhalás előtt bekövetkezik, amikor a beteg magzat vérnyomása esik. Vértranszfúzió vagy infúzió hasznos lehet, de az elhalás után már nem valószínű, hogy javítana a helyzeten.

Jakobovits Antal dr.

**A retineált placentával szövődött terhességek: a nemi arány viszonya a praeclampsiahoz.** Khong, T. V. és mtsai (Placenta Research Unit, Women's and Children's Hospital, 72 King William Road, North Adelaide, Australia 5006): Placenta, 1998, 19, 577.

A placenta accreta és a praeclampsia placentatiója homlokegyenest ellenkező. Placenta accretában a bolyhokon kívüli trophoblast túlságos implantációja figyelhető meg, míg praeclampsiaiban az invázió elégtelen és felszínes. A nemi arány szignifikánsan kisebb azokban az esetekben, amelyekben manuális lepényleválasztás szükséges, mint a kontrollokban. A praeclampsia klasszikus értelemben véve a primiparák betegsége, míg a retineált lepény a multigravidáké. A hipertensív terhességekben a fiú : lány nemi arány nagyobb, mint 1,165, szemben az először terhesekben, vagy az összesben: 1,077. Praeclampsiaiban, különösen az először szülőknél a nemi arány nagyobb (1,165), retineált lepények esetén pedig kisebb (0,883). A hipertensív terhességi betegség és a placenta accreta egymástól függetlenek, kölcsönösen nem zárják ki egymást. Retineált placentában a nemi arány a normálistól szignifikánsan kisebb.

Jakobovits Antal dr.

**A BRCA1 mutációk befolyásolják-e a szoptatási képességet? A BRCA1 mutációt hordozók szignifikánsan rövidebb ideig szoptatnak, mint a nem érintett rokonaik.** Jernström, H. és mtsai (Olsson, H.: Department of Oncology, Universita Hospital, S-22185 Lund, Svédország): Breast, 1998, 7, 320.

A BRCA1 gén a 17q21-en helyezkedik el és mint tumorszupresszor hat. Egy érintett nőnek az élete

folyamán közel 80%-os az emlőrák és 60%-os a petefészekrák veszélyeztetettsége. A másik emlőrák fogékonysági gén a BRCA2, ami a 13q12–13-on helyezkedik el. A BRCA2 mind a férfi, mind a nő emlőrákra predisponál, de a petefészekrákra kisebb mértékben. A betegséget okozó mutációk az örökletes emlőrák domináns családfák tagjainak közel 25%-ában megtalálhatók. A BRCA1 gyakrabban, mint a BRCA2.

A szerzők vizsgálataik során azt találták, hogy a BRCA1 mutációt hordozók az elsőszülött csecsemőjüket szignifikánsan rövidebb ideig szoptatták, mint a nem hordozók, de a 2. és 3. csecsemőjük szoptatási periódusa jelentősen nem különbözött a nem hordozókkal szemben. A BRCA1 mutációt hordozók átlagos szoptatási ideje 3,8, míg a nem hordozóké 5,2 hónap. A BRCA1 mutáció az emlőszövetet befolyásolhatja. A BRCA1 gén tumorszupresszor gén, a DNA-károsodás javítása a feladata. A BRCA1 az embrionális fejlődés folyamán sok szövetből kimutatható, felnőttben az emlő, petefészek, here és thymus szövetéből.

A BRCA1 megnyilvánulás az emlőben a pubertas és terhesség alatt gerjesztődik, sejtetve a gyorsan proliferáló sejtek differenciációjának fontos szerepét. Szerzők vizsgálati anyagában a BRCA1 hordozók 75%-a kevés vagy teljes tejhiány miatt hagyta abba a szoptatást, szemben a nem hordozók 36%-ával. Ez a lelet összefüggésben lehet az emlő hámjának zavart fejlődésével és differenciációjával a BRCA1 mutációt hordozókban, ami a tejprodukciónak hiányához vagy elégtelenségéhez vezet.

Ismeretes, hogy a dohányzás negatív hatással van az anyatejtermelés mennyiségére. A szerzők az első három csecsemő szoptatási idejét vizsgálva, azt a dohányosok esetében jelentősen rövidebbnek találták. A legrövidebb szoptatási periódusuk a dohányzó BRCA1 mutáció hordozóknak volt, míg a nem dohányzó és mutációt nem hordozóké volt a leghosszabb. Hosszabb szoptatási időszakot találtak még a magasabb szociális helyzetűek, a tanultabbak, a nem háziasszonyok és a magasabb iskolázottságú férfiak mellett. Más vizsgálatok során azt találták, hogy azoknak a nőknek kisebb az



emlőterfogatuk, akiknek az első, vagy másodfokú rokonai között legalább egy emlőrákos fordult elő.

Jakobovits Antal dr.

## Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A szoptatás mellett (sok) és ellen (kevés). Churchill, R. B., Pickering, L. K. (Department of Pediatrics, Children's Hospital of The King's Daughters and Eastern Virginia Medical School, Norfolk, USA): *Contemp. Pediatr.*, 1998, 15, 108.

Az anyatej majdnem minden csecsemőnek jó. Az optimális táplálékot biztosítja, véd a betegségekkel szemben, elnyomja a gyulladást és fokozza az immunválaszt, az anyamagzat kötődést. Veszélyes lehet az anya fertőzése, vagy gyógyszeres kezelése esetén. A szoptatás véd hasmenés, középfül, légúti és egyéb fertőzések ellen. A nem szoptatott csecsemőknek 3,5–4,9-szeres a kockázata diarrhoeára, összehasonlítva a kizárólag anyatejjel tápláltakkal szemben, az élet első hat hónapjában. Az anyatej védelmet ad a *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Giardia lamblia*, a rotavírus, *Salmonella typhimurium*, *Shigella* és kolera vibrio ellen. A kizárólagos szoptatás nagyobb védelmet nyújt, mint a részleges, vagy a nem szoptatás. A pótszerekkel tápláltakban a necrotizáló enterocolitis 6–10-szer gyakoribb, mint a kizárólag anyatejjel táplált koraszülöttekben. Az anyatej véd az allergiás betegségekkel, idült emésztéses rendellenességekkel, gyulladásos bélbetegségekkel, az inzulin dependens diabetes mellitussal, lymphomával és a hirtelen csecsemőhalállal szemben. Az anyatej jótékony összetevői az antioxidánsok, gyulladáscsökkentő citokinek, mint az interleukin 10. A szoptatás csökkenti az allergiás betegségek, az idült emésztési zavarok, az 1. típusú cukorbetegség, Crohn-betegség és lymphoma kifejlődésének veszélyét.

Szoptató asszonyoknak ellenjavallt adni litium-karbonátot, chloroprint, atropint és cloramphenicolt.

Jakobovits Antal dr.

## Neonatológia

**Hirtelen csecsemőhalál-szindróma egyoldali és szápadhasadéokban szenvedő egypetéjű ikerben.** Dado, D. K., Hotaling, A. (Loyola University Medical Center, Cleft Palate Craniofacial Team): *Plast. Reconstr. Surg.*, 1998, 102, 1789.

A szerzők egypetéjű ikerlányok komplett egyoldali ajak- és szápadhasadékát operálták sikerrel. Az apa szintén komplett ajak- és szápadhasadékkal született. Az anya is egypetéjű iker volt. A terhesség 26. hetétől Brethint szedett. A kisebb iker műtétét 2 hónapos és két hetes korában volt. Az ikerlányokat a műtét után 24 órával hazaengedték. A kisebb ikert a hazamenetel után az apa bölcsőbe tette és néhány pillanatra elhagyta a helyiséget. Mikor visszajött látta, hogy a csecsemő nem lélegzik. A resuscitatio otthon és a helyi kórházban sikertelen volt. Boncoláskor a halált a koraszülöttséggel magyarázták. A kórisme hirtelen csecsemő (bölcső) halál-szindróma volt.

A szerzők megemlítik, hogy a hirtelen bölcsőhalál 1000 csecsemő közül 1–2 esetben fordul elő. Egyes tanulmányok szerint az ikrek hajlamosabbak erre a kórképre. A koraszülött csecsemők apnoea érzékenyek. Az apnoét kiválthatja a fej flexiója, lelógva a gastroesophagialis reflux, vagy a táplálkozás utáni regurgitáció, vagy mechanikus obstrukció. Az Amerikai Gyermekgyógyász Akadémia ajánlja táplálás után a háton fektetést. Ez a hirtelen bölcsőhalál-szindrómát az Egyesült Államokban 25%-kal csökkentette.

Jakobovits Antal dr.

**A nagyon kis súlyú ikrek gondozása az intenzív osztályokon.** Donovan, E. és mtsai (Division of Neonatology, University of Cincinnati Medical Center, PO Box 670541, Cincinnati, OH 45267-0541, USA): *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 742.

A nagyon kis súlyú ikrek perinatalis mortalitása a terhességi kor viszonylatában gyakoribb a szingulárisoknál. A szerzők által felügyelt intézetek intenzív osztályaira 1448 páros és 494 páratlan, 401–1500 g-os ikerújzülöt-

tet hoztak be. A páros és páratlan ikreknek azonos volt a mortalitásuk, 21,1% vs. 21,3%. Az ikerpárok közül 36% (264) fiú-fiú, 33% (238) lány-lány és 31% (222) lány-fiú volt. Az ikrek között a szingulárisokkal összehasonlítva hasonló gyakoriságú volt a krónikus tüdőbetegség, az intracranialis vérzés és a kedvezőtlen kimenetel. Az első és második iker halálózása hasonló (21,1% vs. 20,2%) volt. A második iker 1 perces Apgar-értéke 36,5%-ban volt 4-nél kevesebb, az elsőé pedig 32,6%-ban. A kis születési súlyú ikrek tízszer gyakoribbak, mint a szingulárisok. Az Egyesült Államokban az élve született ikrek 2,4%-ot és 1500 g-nál kisebb súlyúak 20%-ot tettek ki. Szerzők anyagában az intenzív osztályra kerülők 16%-a iker volt. A szerzők az ikreket a hasonló születési súlyú szingulárisokkal összehasonlítva, a súlyos megbetegedések és a halálózások gyakoriságát hasonlónak találták. A fiú-fiú ikrek hajlamosak korábbi gesztációs korban születni, mint akár a lány-lány vagy vegyes nemű ikerpárok. A szerzők vizsgálata szerint a nagyon kis súlyú újszülöttek halálózása és a súlyos intracranialis vérzés rizikója független a születési sorrendtől. A respirációs betegség gyakoribb a másodiknak született ikerben.

Jakobovits Antal dr.

## Termékenység, meddőség

**A Világegészségügyi Szervezet anyatejes táplálás és szoptatásos amenorrhoea multinacionális vizsgálata. I. A csecsemő táplálás jellege és a menstruáció visszaállása.** Világegészségügyi Szervezet (WHO). Van Look, P. F. A. (Human Reproduction, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Svájc): *Fertil. Steril.*, 1998, 70, 448.

A szoptatás elnyomja a petefészkek aktivitásának újrakezdését szülés után, ezért egy infertilitásos időszakal társul. Az infertilitás hossza különböző az egyes nőkben, társadalmakban és úgy látszik leginkább a szoptatás gyakorlatától függ. Számos vizsgálat kimutatta, hogy a teljes, pótlás nélküli szoptatás véd a terhességgel szemben. Chilében és Mexikóban viszont néhány teljesen szoptató nő fogamzott.



A menstruáció visszatérése a legfontosabb könnyen megfigyelhető jele a fertilitás visszatérésének. Az első menstruáció a határozott jele a fogamzásgátlás szükségességének, azokban az asszonyokban, akik nem akarnak terhesek lenni. Bár a menstruáció visszatérése a szülés utáni fertilitás nem tökéletes mutatója, a valószínűségben mindig bizonyos petefészkek aktivitása jele.

A szerzők vizsgálataikat a fejlődő Chengdu (Kína), Guatemala City, Új-Delhi (India), Segamu (Nigéria) és Santiago (Chile), valamint a fejlett Uppsala (Svédország), Melbourne és Sydney (Ausztrália) lakosságán végezték. Szoptatásnak a leglább 2 percig tartót ítélték. Mensesnek a legalább két napig tartó vérzést tekintették.

Melbourne-ben, Sydney-ben és Uppsalában az újszülöttet rendszerint 2 órán belül emlőre helyezték. Az éjszakai szoptatás a két fejlett országban volt a legritkább, Chengduban és Új-Delhiben volt a leggyakoribb. Minden vizsgált helyen a szoptatás a szülés utáni idővel csökkent és a szoptatások közti intervallumok nőttek. Chendun kívül az összes centrumban a teljes szoptatás a 30. héttel befejeződött. A fejlett országokban a teljes szoptatás átlagos hossza 3,5 hónap.

Statisztikailag szignifikáns különbségek vannak az egyes centrumokban megfigyelt átlagos lactatiós amenorrhoeák hossza között. A Chengduban talált értékek jelentősen nagyobbak, mint a többi helységeken. Azoknak az asszonyoknak a mensese, akik szülés utáni 6. hónapnál hamarabb menstruálnak, gyenge mutatója a teljes fertilitásnak, mivel csak 25%-uk ovulált a következő 30 napon belül. Azoknak az asszonyoknak, akiknek enyhe, vagy pecsételő vérzésük volt, csak 35%-a ovulált, míg akik vérzése rendes vagy nagymértékű volt a ciklusuk 85%-ban volt ovulációs. A lactatiós amenorrhoea tartamának középértéke 9 hónap körül volt Chengduban, míg Új-Delhiben 3–4 hónap. A vizsgált 7 kultúrkörnyezetben alapvetően különbözik az anyatejes és tápszeres táplálás gyakorlata és alapvető különbségek vannak az amenorrhoea tartamában.

*Jakobovits Antal dr.*

**A Világegészségügyi Szervezet anyatejes táplálás és szoptatásos amenorrhoea multinacionális vizsgálata. II. Az amenorrhoea hosszával társult tényezők.** Van Look, P. F. A (Human Reproduction, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Svájc): *Fertil. Steril.*, 1998, 70, 461.

A normális petefészkekaktivitás gátlásának mechanizmusa szoptatás alatt pontosan nem ismeretes ugyan, de a vélemények abban megegyeznek, hogy a szoptatás módja erősen befolyásolja a postpartalis amenorrhoeát. A szoptatás tartama szintén befolyásoló tényező az amenorrhoea tartamában. További tényező lehet a szülés helye (kórház vagy otthon), az anya foglalkozása, a szülés és első szoptatás közti intervallum és az anya tápláltsága.

A vizsgált népesség azonos volt az előző közleményben ismertetettel. Az amenorrhoea hossza az Új-Delhiben megfigyelt 122 és a Chengduban észlelt 282 nap között ingadozott. Az amenorrhoea hosszát illetőleg szignifikáns változók a szoptatás és elválásztás, továbbá szoros kapcsolat volt ahhoz, hogy az anya teljes szoptató volt-e. A lactatiós amenorrhoea hosszának jelentős meghatározója a 24 óra alatti szoptatás teljes időtartama. A szoptatás átlagos hossza szorosabb kapcsolatban volt a fertilitás visszaállásával, mint a szoptatások gyakorisága. A hosszabb ideig tartó szoptatás jobban gátolja a petefészkekaktivitást, ezért az amenorrhoea hosszabb ideig áll fenn. Minél később kezdik az anyatejpótlást, annál tovább marad meg az amenorrhoea. Azoknak az asszonyoknak hosszabb az amenorrhoeájuk, akik csecsemőjüknek csak vizet, vagy kalória-mentes folyadékot adnak inni. Szülés után minél korábban kezdi egy anya a szoptatást, annál tovább tart az amenorrhoea. Több megelőző szülés után hosszabb a lactatiós amenorrhoea. Ez lehet, hogy a megelőző szoptatások tapasztalatával kapcsolatos.

Az amenorrhoea hosszával kapcsolatban összesen tíz változó tényező jelentős befolyását figyelték meg. Ezek közül hét, a csecsemő táplálásával kapcsolatos, a maradék három a pluriparitás, kicsiny testtömeg index és a csecsemőbetegség nagyobb gyakorisága. A beteg csecsemő többször sír, ezért többször

teszik emlőre. A szoptatás stimulusa szorosan kapcsolódik a postpartalis amenorrhoeához.

*Jakobovits Antal dr.*

## Családtervezés

**A lactatiós amenorrhoea módszer többközpontú vizsgálata: I. hatásossága, tartama és klinikai alkalmazása.** Labbok, M. H. és mtsai (Peterson, A. E.: Institute of Reproductive Health, 2115 Winconsin Avenue, NW, Suite 602, Washington, DC 20007, USA): *Contraception*, 1998, 55, 327.

A teljesen vagy közel teljesen szoptató anyáknak, akik amenorrhoeások szülés után, 0,5–2%-os esélyük van újabb terhességre. A lactatiós amenorrhoea módszeren alapuló családtervezés elősegíti a születek közti téynyereiséget (terhességmentességet) és az anyatejes táplálást. Hasznos a csecsemőnek az optimális táplálással és a betegségek megelőzésével, késlelteti a fertilitás, a menstruációk visszatérését. Szerzők szoptatásos epizódokat tekintik a tejkilövellés után legkevesebb 4 perces szoptatást. Teljes vagy közel teljes szoptatás: a) a legkevesebb 10 rövid, vagy 6 hosszú szoptatás 24 óra alatt, b) pótszeres táplálás az első hónapban hetenként 30 ml-nél, a második hónapban a hetenként 60 ml-nél és a harmadik hónapban a 90 ml-nél nem több pótszer adása és c) szoptatás egyéb pótszer nélkül.

A szerzők vizsgálatai szerint a lactatiós amenorrhoea hatásossága a 6 hónapos élettábla szerint a szülés után  $98,0 \pm 0,7$ , 12 hónap alatt pedig  $91,2 \pm 2\%$ . A lactatiós amenorrhoea egyformán hatásos módszer a fejlődő és fejlett országokban. Az eredmények azt mutatták, hogy a lactatiós amenorrhoea módszer jelentős további családtervezési választási lehetőség a megszült nőknek, amely egyidejűleg hasznos mind az anyának, mind a csecsemőnek.

*Jakobovits Antal dr.*

**A lactatiós amenorrhoea módszer többközpontú vizsgálata: II. elfogadhatóság, használhatóság és a célkitűzések alkalmazása.** Hight-Laukan, V. és mtsai (Peterson, A. E.: Insti-



tute for Reproductive Health, 2115 Winsconsin Avenue, NW, Suite 602, Washington, DC 20007, USA): *Contraception*, 1997, 55, 337.

A lactatiós amenorrhoea családtervezési módszert 10 különböző népességben tanulmányozták. Ez a módszer egyidejűleg elősegíti a szülések közti periódust, az anyatejes táplálást, az optimális táplálást, a csecsemőbetegségek megelőzését, késlelteti a fertilitás és a következő terhesség bekövetkezését. A lactatiós amenorrhoea módszert és családtervezési módszerekkel összehasonlítva a lactatiós amenorrhoea speciális nehézsége, hogy átmeneti, hosszú ideig nem használható.

A szerzők 519 szoptató nőt vizsgáltak, akik különböző nemzeti és etnikai csoportokhoz tartoztak. A lactatiós amenorrhoea módszer azonban rövid lejáratú módszer, azokra érvényes, akik éppen 6 hónappal vannak a szülés után, még amenorrhoeások és teljes szoptatók, emellett nem igényelnek egyéb módszert a 6 hónapos postpartalis tanácsadás előtt. A családtervezést befolyásoló másik tényező a szülések közti időnyerés. A szerzők a résztvevő szoptató nőket felvilágosították a terhességek közti legkevesebb 24 hónapos szünet fontosságáról. A lactatiós amenorrhoea módszert, olyan asszonyok is elfogadták, akik sohasem alkalmaztak családtervezést előbb, a lactatiós amenorrhoeás módszer felhívta ezeknek az asszonyoknak a figyelmét a modern családtervezési módszerekre.

A módszert a nők 78%-a a vérzés visszatérése, 79%-a a 6 hónap lejártá és 89% a teljes vagy közel teljes szoptatás miatt hagyta abba. A lactatiós amenorrhoea módszer hatásosan használható és sikeres, fejlett és fejlődő országokban.

*Jakobovits Antal dr.*

## Anaesthesiologia

**A fájdalom hatása és kezelése anyában és magzatban.** May, A. E., Elton, C. D. (Department of Anaesthesia, Leicester Royal Infirmary NHS Trust, Infirmary Square, Leicester LE1 5WW, Anglia): *Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1998, 12, 423.

Viktória királynő szülése után ismerték fel a szülési fájdalom csillapításának szükségességét. Ez sokat segített az egyház ellenállásának legyőzésében. A fájdalom, fáradtság, aggodalom és félelem pszichés hatása a központi idegrendszeren át a test összes rendszerére befolyást gyakorol a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszeren keresztül. Az asszonyok jobban elfogadják a fájdalmat, ha kedvező kimenetelre számítanak, szemben azzal a fájdalommal, amit például méhen belüli elhalás esetén éreznek. A hosszú, fájdalmas szülés kimerült, hisztériás, rémült asszonyt eredményez, aki képtelen döntésre. A traumás szülés hatással van az anya emocionális reakciójára az újszülöttel szemben. Túlzott esetekben ellenzi a következő terhességet, vagy posttraumás stressz szindróma keletkezik.

A fájdalom a szimpatikus idegrendszeren keresztül noradrenalin és adrenalin szekrécióját váltja ki fokozott myocardium oxigénfelhasználással, hiperventillációval. A respirációs alkalózis anyagcsere-acidózissal társul.

A posttraumás stressz rendellenesség a traumás szülést komplikálhatja, amit el kell különíteni a szülés utáni depressziótól és puerperalis pszichózistól. A posttraumás stressz rendellenesség nehéz szülés után 24–48 órával következik be, jellemzi az aggodalom, rémálmok, a megtörténtek ismételt átélése. Gyakoribb újszülött szövődmények után. A nemi erőszakot átélők szülése különösen stresszt okozó. Leggyakrabban a kitolási szakban vagy occipitoposterior elhelyezkedésnél fordul elő.

Hatásos analgesia esetén az oxigénigényesség csökken.

Nem gyógyszeres fájdalomcsillapítás: a szülés alatti támogatás, hazai, nem klinikai környezet. Az akupunktúrának a szülési fájdalomcsillapításban nincs helye.

Az ideális fájdalomcsillapítás feltételei: hatásos és ellenőrizhető legyen, biztonságos a magzatra és anyára, ne befolyásolja a szülést.

Az opioidok közül szülészeti fájdalomcsillapításra használatosak: a pethidin, morfin és diamorfin. Mindezek a lepenyén átjutva az újszülött légzésdepresszióját és más mellékhatást okozhatnak. Az epiduralis és gerincvelői érzéstelenítés jó fájdalomcsillapító a szülés alatt. Előfordul vi-

szont a kitolás nehézsége és a mencedefének relaxációjának hiánya. Az epiduralis anaesthesia gyakoribbá teszi a műszeres és császármetszéses szülést.

*Jakobovits Antal dr.*

## Gerontológia és geriatría

**A Nappali Kórház, mint az idősök számára nyújtott gondozási forma.** Foster, A. és mtsai (Dept. of Health Care for the Elderly, St. Luke's Hospital Bradford BD5 0NA, Anglia): *BMJ*, 1999, 318, 837–841.

A geriátriai Nappali Kórházak (NK) ugrásszerűen megnövekedtek az 1960-as években az Egyesült Királyság területén és váltak a gondozás lényeges részévé. Ez a modell ez idő óta néhány nyugati országban is elterjedt. Az NK multidiszciplináris rehabilitációs lehetőséget nyújt az ambuláns betegeknek és kivételes helyzetet képvisel a kórházi és az otthoni szolgáltatások között. Az NK működésének jelentős irodalma van, amely a hatékonyságot illetően kétségeket vet fel és drágának minősíti. A jelen közlemény az NK-k randomizált értékelését tűzte ki célul.

Elsőnek az a kérdés merült fel, hogy a NK-i ellátás a beteg számára előnyösebb-e, mint a gondozás egyéb formái.

Valamennyi NK számottevő vizsgálatait elemzés alá vették. NK-ként határozták meg azt az intézményt, ahol a bejáró idős betegek az egész nap folyamán multidiszciplináris rehabilitációs ellátást kaptak egészségügyi gondozás keretében. Nappali szociális otthonok vagy pszichiátriai betegek részére alapított egyéb nappali otthonok vizsgálatai nem kerültek kiértékelésre.

1997-ig nézték át a publikált közleményeket, amelyek belföldi és külföldi folyóiratokban jelentek meg, valamint összegyűjtötték a témával foglalkozó tudományos konferenciák anyagait.

**Eredmények:** 703 közleményből 691 nem felelt meg a kiértékelés feltételeinek. A maradék tizenkettő 2867 személy adatait elemezte. A betegek életkora zömében 70 év felett volt. Három tanulmány csak stroke-s betegeket értékel, a többi vizsgálatban vegyes



megbetegedésű populáció került. A legtöbb beteg jelentős mértékű egészségügyi károsodásban szenvedett. Nem volt számottevő különbség a halálozást illetően a NK, illetve az egyéb gondozási formában részesülő betegek között. Tizenegy közlemény adatai szerint NK-k ellátásában részesülők kevesebb kórházi ágyat vettek igénybe, mint az egyéb gondozottak. Hat vizsgálat adatai szerint NK ellátása drágább, mint a egyéb gondozási forma.

**Megbeszélés:** az értékelést nehezítette, hogy a témával foglalkozó tanulmányokat 30 évre visszamenőlegesen gyűjtötték, amely idő alatt elkerülhetetlenül változott a szociálpolitika. Másrészt a statisztikai értékelések, amelyek heterogén vizsgálatok során készültek, kétségesnek teszik a levont konklúziókat.

Problémát jelentett, hogy a legtöbb vizsgálat a NK-i ellátást egy alternatív aktív gondozási formával hasonlította össze. Három közlemény állította, hogy az NK ellátásában részesülők kisebb funkcionális károsodást szenvedtek és kevesebb kórházi ágyat igényeltek. Ha a NK ellátást átfogó gondozással hasonlították össze, ez a különbség nem volt megállapítható. Felmerült a kérdés, hogyha mindkét ellátási forma egyidejűleg hozzáférhető, milyen előnnyel jár a NK-i ellátás.

A tanulmányokból leszűrhető tanulságok 4 pontban foglalhatók össze:

1. A geriátriai NK-k haszna az évek hosszú során ellentmondásos maradt.
2. A 12 randomizált tanulmány, amely különböző NK-k szolgáltatásait hasonlította össze alternatív gondozási formákkal, nem találta előnyösebbnek a NK ellátást.
3. A NK-k csökkentik az elhalálozást, a funkcióromlást, a különböző segélyekre való igényt, amennyiben nincs széleskörű szociális ellátás.
4. A NK ellátás költségeit ellensúlyozza, hogy az ellátottak kevesebb kórházi ágyat igényelnek.

Kara József dr.

**Multikomponensű beavatkozás a delirium megelőzésére hospitalizált idős betegekben.** Inouye, S. K., Bogardus, S. T., Charpentier, P. A. és mtsai (Yale Univ. School of Med. New Haven CT06504): N. Engl. J. Med., 1999, 340, 669–676.

Delirium, ez az akut zavartság az oka a kórházi ápolási napok közel felének a 65 évesnél idősebb betegekben. Ez a Medicare számára – 1994-es dollárban – több, mint 4 milliárd költséget okoz. A terápiára irányuló eddigi tanulmányokkal szemben ez a közlés a primer prevencióval foglalkozik.

Három év alatt a 70 éves és idősebb betegek közül előzetes és egyéni párosítással 852 személyt tudtak összeválogatni. A párok egyik tagja a szokásos ellátásban részesült, a másik tag ezen felül a delirium 6 rizikófaktorára irányuló standard protokoll szerint. A 6 rizikótényező: kognitív károsodás, álmatlanság, immobilitáció, látásromlás, halláscsökkenés, dehidráció. Az intervenciók protokoll röviden: kognitív stimulációk (aktualitások megbeszélése, strukturált emlékezés, szójátékok naponta 1–3-szor), az altatók szükség szerinti alkalmazásán felül az alvás nem gyógyszeres elősegítése (zajcsökkentés, elalvás előtt meleg ital, relaxációs módszerek), mozgásképességet növelő gyakorlatok és eszközök, látás- és hallásjavító eszközök és kommunikációs technikák, a dehidráció korai felismerése és korrigálása, az orális folyadékfelvétel szorgalmazása.

Felvételkor a betegek jellemzői, ill. az egy főre eső rizikótényezők átlaga hasonló volt a 2 csoportban. A kórházi tartózkodás mediánja 7 (intervenció), ill. 6,5 (kontroll) nap volt ( $p = 0,95$ ). Hat beteg (1,4%) halt meg az intervenció és 7 (1,6%) a kontrollok közül ( $p = 0,78$ ). Szignifikánsan kevesebb volt az első (9,9% vs. 15%,  $p = 0,02$ ) és az összes (ismétlődőkkel együtt) delirium (62 eset vs. 90,  $p = 0,03$ ) az intervenció csoportban. Az 5. napon vagy kibocsátáskor ellenőrizve a rizikófaktorokat is csökkentette az intervenció, azonban nem találtak szignifikáns különbséget a delirium súlyossága vagy a rekurrens epizódok vonatkozásában.

Az intervenció költsége (munkaidő, eszközök, ellátás, konzultációk) betegenként 327 dollár, összesen 139 506 dollár volt. Ezáltal megelőzhető volt 22 esetben (64 vs. 42) az első delirium, esetenként 6341 dollár költséggel.

[Ref.: *Költség-haszon szempontjából jó volna tudni, mennyibe kerül egy delirium-epizód kezelése ugyanott. Csak azt közlik, hogy egy szívinfarktus megelőzése ennek többszörösebe ke-*

*rül. Nálunk talán a dehidráció mielőbbi korrigálása, a nyugodt alvás biztosítása, a látást és hallást javító módszerek és eszközök nem tartoznak az új és különleges gyógykezelési feladatok közé. A geriátriai ismeretek terjedésével ismertté vált az immobilizáció elleni tevékenység – valamint a megfelelő pszichés tevékenység preventív, ill. progressziót lassító hatása. A cikkben felsoroltakat illetően úgy tűnik, az orvos munkája nagyjából szervezésből, irányításból és ellenőrzésből áll. Nem ez a helyzet nálunk, ahol még az orvos/ápolónő arány sem olyan, mint az USA-ban vagy akár Németországban, a többi nem orvos szakemberről nem is beszélve. Nálunk az lenne az újszerű, ha ilyen szakemberek (logopédus, pszichológus, gyógytornász stb.) elegendő számban dolgoznának mindenütt, ahol szükség van rájuk.]*

Szabó Rezső dr.

## Foglalkozás egészségügy

**A nitrogénoxidul és az új inhalációs anesztetikumok, a Desfluran és a Sevofluran okozta munkahelyi terhelés.** Bayhan, C., Lischke, V. és Westphal, K. W. (Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt): Dtsch. med. Wschr., 1999, 124, 137–141.

Több, mint 150 éve használnak inhalációs anesztetikumokat altatáshoz, melyeknek az egészségre ártalmas hatását már 120 éve kimutatták. Ma sem kizárt biztonsággal az inhalációs anesztetikumok lehetséges egészségkárosító hatása azok krónikus belégzésekor. A Desfluran és a Sevofluran bevezetése után is felmerül a kérdés, hogy a szerek tartós munkahelyi expozíciójának van-e jelentékeny szerepe a személyzet lehetséges egészségkárosításában. Bayhan és munkatársai által végzett vizsgálat célja, hogy a Desfluran, Sevofluran és a nitrogénoxidul okozta munkahelyi terhelést összehasonlítsák az anesztéziái és a sebészeti munkaterületeken, a személyzetre gyakorolt valóban jelentős megterhelést kimutassák, ez irányú szigorú munkavédelmi rendelkezéseket vezessenek be és rámutassanak a javítási lehetőségekre.



Az anesztetikum-terhelést 345 általános anesztézia alatt és után mérték különböző munkahelyeken. A műtőkben vizsgálták ezt a sebész és az aneszteziológus légzőszónájában szemészeti, fül-orr-gégészeti beavatkozások alatt, a műtét kezdetétől a műtét végéig. A narkózist intravénásan vezették be, majd oxigén, nitrogénoxidul, Desfluran vagy Sevofluran keverékével tartották fenn. Meghatározták a nitrogénoxidul, Desfluran, Sevofluran expozíciós koncentrációját a pumpatechnikusra és az aneszteziológusra vonatkoztatva a szívsebészeti beavatkozások alatt. További méréseket végeztek gyermekek bronchoszkópiája alatt mind a műtőben, mind a klimatizáció nélküli vizsgálóhelyiségben. A narkózis bevezetése nitrogénoxidul és Sevofluran inhalációval történt. A mérés időtartama kiterjedt az egész narkózis idejére (aneszteziológus), ill. a bronchoszkópia idejére (gyermekgyógyász). A betegek számát, a mérési hely légzőszellőzési adottságait, a mérési időtartamot és a mérésekkel nyert anesztetikum koncentrációértékeket dolgozták fel. A postoperatív méréseket az inhalációs anesztetikumok légköri koncentrációjából a sebészeti intenzív osztályon és a postoperatív őrzőteremben végezték. A betegek 21 (postop. őrző), ill. 23 (ITO) perc alatt érték el ezeket a helyiségeket a narkózis befejezését követően. A postoperatív őrzőben 8 órán keresztül folyamatosan, az ITO-on a beteg felvételét követően 6 órán keresztül végeztek folyamatos méréseket. A műtőben és a postoperatív őrzőben modern légkondicionálás működik (légcserélő rendszer visszavezetés nélkül, altatógáz elszívás a altatógépről 40 l/min teljesítménnyel), ilyen jellegű klimatizáltság az ITO-on és a gyermekklinika bronchoszkópos helyiségében nem áll rendelkezésre. A betegből a kilégzett levegő szűrés nélkül a helyiségbe kerül.

**Mérési módszer:** A koncentráció-méréseket multigáz monitorok segítségével végezték (Típus: Brüel és Kjaer 1302 és 1309, Dánia), melyekkel lehetséges több légnemű anyag egyidejű meghatározása. A Sevofluran, Desfluran és nitrogénoxidul koncentrációváltozása mellett a glutáraldehid, a 2-propanol, vízgőz és szén-dioxid, mint lehetséges interferencia szubsztansok mérése is kivitelezhető. A mérési elv a fotoakusztikus infravörös spektroszkópián alapul, melynek so-

rán a mérőkamrában létrejövő gázyomásváltozások akusztikus jelekké alakíthatóak.

A mérési tartomány alsó határa Sevofluran esetében: 0,02 ppm, Desfluran esetében 0,015 ppm, nitrogénoxidul esetében: 0,05 ppm. A mért értékek mérési pontossága  $\pm 2\%$ . A mintában található zavaró komponensek (pl. vízgőz, szén-dioxid stb.) az infravörös sugár spektrumtartományát módosítják és tévesen magas gázkoncentrációhoz vezethetnek, ezért párhuzamosan ezeket az anyagokat is bemérték és az értékelésnél megfelelő módon figyelembe vették. A gázmintákat a mindenkorai célszemély szájának közepéből vételezték próbacsövekbe. Az ITO-on és a postoperatív őrzőben a mintákat a helyiség közepéből nyerték. A 90 másodpercenkénti mintavételezés vezérlésére és az analizált paraméterek online-regisztrálására IBM kompatibilis számítógéprendszerrel használtak.

**Munkaegészségügyi vonatkozások:** A jogalkotók kétfajta előírásban rögzítik a munkahelyen lévő veszélyes anyagokkal kapcsolatos szabályokat, egyrészt a „MAK”-ban (maximális munkahelyi koncentráció) másrészt a „TRGS”-ben (a veszélyes anyagok műszaki szabályai) fogalmazódnak meg. A „MAK” érték egy 8 órás műszak átlagában nitrogénoxidulra vonatkozóan nem lépheti túl a 100 ppm-et, az új anesztetikumokra, mint Sevofluran és Desfluran ilyen érték még nem került meghatározásra. Mivel ezek a munkahelyi terhelések egy 8 órás műszak alatt nem állandó értéket mutatnak, hanem az expozíciós fázisok és terhelésmentes időszakok (pl. szünetek) váltakoznak, ezért a TRGS 402 és 403-ban került megfogalmazásra az egyedi terhelések súlyozott átlagértéke („TWA-S”). A „TWA-S” összefoglalja egy vagy több egyedi terhelés átlagos középértékét, amely összességében rövidebb volt, mint a munkaidő. A műszak alatti átlagos veszélyes gáz vagy gázkeverék expozíciójának objektív meghatározására egy mértekegység nélküli „I-indexet” dolgoztak ki:  $I = \text{TWA-S} / \text{MAK}$ . Ha a mérések tanúsága szerint  $I < 1$ , úgy az anyagokkal kapcsolatos határértékeket betartották, ellenkező esetben nem.

A TRGS 402 arra ad útmutatást, hogy az ellenőrző mérések gyakorisága hány hetente történjen meg:

- |                     |             |
|---------------------|-------------|
| a) $0,1 < I < 0,25$ | 64 hetente  |
| b) $0,25 < I < 0,5$ | 32 hetente  |
| c) $I > 0,25$       | 16 hetente. |

Meghatározták a vizsgálat során nyert gázminták eredményeinek normáloszlását, középértékét és standard deviációját. A klimatizált helyiségekben és a nem klimatizáltban mért értékeket kétmintás t-próbával értékelték. Szignifikánsnak tekintették a  $p < 0,05$  értékeket. Minden statisztikai számítást a „Graph Pad in Stat Version 2.04a 92505” (GraphPad Software, Deutschland) rendszer segítségével végezték.

**Eredmények:** Bayhan és munkatársai bemérték a 345 általános anesztézia alatt és után az inhalációs anesztetikum koncentrációját minden vizsgált munkahelyen, amely a jó klimatizáció esetén nagyon alacsonynak bizonyult. Ez az alacsony koncentráció is azonban viszonylagos, ha számításba vesszük a 8 órás műszak TWA-S értékét és az I-indexet, melyeket minden esetben egyszeri terhelések befolyásolnak és az időbeni terhelésperiódusok rövidek voltak. A személyzet egy műszak alatt több egyszeri terhelésnek volt kitéve. A klimatizált és altatógáz elszívással felszerelt műtőkben a koncentrációk lényegesen alacsonyabbak, mint a postoperatív őrzőben és az ITO-on. A betegtől való távolság miatt minden beavatkozás alatt szignifikánsan magasabb terhelés éri a sebészt és a pumpatechnikust az összes inhalációs anesztetikum vonatkozásában, mint a betegtől távolabb elhelyezkedő aneszteziológust. A klimatizációval összefüggésben a nyílt rendszerrel altatott bronchoszkópiák esetében szignifikáns különbség mutatkozik a Sevofluran expozíció mértékében. A nem klimatizált helyiségben az aneszteziológusra vonatkoztatva magasabb, míg a klimatizált műtőben a sebészt érinti jelentősebb expozíció. A nyolcórás műszak alatt a nitrogénoxidul I-indexe éppúgy a postoperatív őrzőben, mint az ITO-on a megengedett 0,1 MAK-ot meghaladja, ez irányban a TRGS 402 szerint a kontroll vizsgálatokat gyakrabban kell elvégezni. Az összes többi vizsgálati helyen az I-index a nitrogénoxidulra vonatkoztatva minimális volt és  $I > 0,1$  érték alatt maradt.

**Megbeszélés:** Az inhalációs narkotikumok subanesztetikus, krónikus be-  
légzése által lehetséges egészségkáro-



sodás többször állt epidemiológiai tanulmányok fókuszában. Mindeddig nem sikerült egy dózis-hatás összefüggést felállítani az expozíció mértéke és az egészségkárosodás között és ezáltal egyértelmű oki összefüggést kimutatni, a szervi tünetek és az altatógázok expozíciójának relációjában. Az egészségügyi rizikó a krónikus expozíciónak kitett személyek esetében abszolút biztonsággal nem zárható ki, ezen anyagok törvényesen megengedett határértékei definiáltak, hogy az egészségkárosodás a minimumra redukálható legyen. Németországban elfogadott határérték nitrogénoxidul esetében 100 ppm, Halothan esetében: 5 ppm, Isofluran esetében: 10 ppm, Enfluran esetében: 20 ppm. Desflurant és Sevoflurant először 1996-ban vezették be Németországban, de eddig egészségügyi határértéket nem állapítottak meg és a személyzetre vonatkozó expozíciójukkal kapcsolatban kevés szisztematikus vizsgálat zajlott. A szerzők véleménye szerint függetlenül az egyes anesztetikumokra vonatkozó törvényesen megadott felső értékektől az inhalációs narkotikumok kibocsátását technikailag minimalizálni kell. Eredményeikkel kimutatták, jelentős környezeti kontamináció lép fel, ha az altatógáz a terembe szabadon áramlik. Ez jellemezte a vizsgált bronchoszkópiákat, melyeknek kivitelezése technikai szempontból egy nyitott narkózisrendszernek felel meg. A postoperatív őrzőben és az ITO-on a terhelés lényegesen magasabb, mint a műtőkben, pedig itt a műtét után megfigyelt beteg semmilyen inhalációs anesztetikumot nem kap már. Egy jó teljesítőképességű klímaszisztéma (óránként tízszeres levegőcseré, levegő-visszavezetés nincs) eredményeként az expozíció csökkentése számos irodalomban dokumentált és a jelenlegi vizsgálat által is megerősített nyert. A klimatizált műtőben végzett bronchoszkópiák szignifikánsan alacsonyabb terhelést jelentenek, mint a klimatizáció nélküli vizsgálóhelyiségekben. A postoperatív őrzőben mért nitrogénoxidul és Desfluran koncentrációja jelentősen alatta maradt az ITO termeiben fennálló terheléshez viszonyítva.

A műtét után az ITO-on lélegeztetett betegek általában csak 7,4 óra után lettek extubálva. Addig a kilégzett levegő a lélegeztetőgépekből szabadon

a kórterembe került. Az extubatio után már csak minimális anesztetikum-koncentráció volt kimutatható. A légköri altatógáz koncentrációja a lélegeztetőgép altatógáz elszívásának technikai megoldásával munkaegészségügyi szempontból hatékonyan csökkenthető lenne. A postoperatív őrzőbe kerülő betegeket a műtőben extubálják. További anesztetikum expozícióscsökkentés a postoperatív őrzőkben a hagyományos altatógáz-elszívással technikailag nem kivitelezhető, elméletileg a beteg fejére helyezett elszívóberendezéssel ez megoldható, azonban a rendszernek hátránya a magas zajszint, ami ugyan-csak terhelést jelent e beteg és a személyzet számára.

A műtőkben a személyzetre gyakorolt terhelés megfelelő klimatizáció mellett marginális, ezt egyéb ez irányú tanulmányok is megerősítették. Intubált betegnél praktikusán kizárt jó gázelszívás mellett, hogy számottevő anesztetikum a műtő légkörébe jusson, bár a bronchoszkópiás vizsgálat és szív-tüdőgép oxigenátorának alkalmazása során nagyobb terhelés alakulhat ki. A szerzők ezért klinikájukon a bronchoszkópia inhalációs anesztéziával történő bevezetésétől elálltak és ahelyett totál intravénás anesztéziát folytatnak. A szív-tüdőgép oxigenátorának tömíttetlenségét egy speciális altatógáz-elszívó becsatlakoztatásával sikerült csökkenteni. Alternatívaként a bypassfázis alatt ezeknél a betegeknél is át lehet intravénás anesztetikumokra térni. Az endotrachealis tubus és a tracheafal közötti térben potenciálisan narcosisgáz kilépés alakulhat ki, de ez elhanyagolható mértékű. Minden vizsgált beavatkozásnál a sebész, aki a beteg arcához közelebb tartózkodik, mint az aneszteziológus, magasabb koncentrációjú anesztetikum-terhelésnek van kitéve, ez különösen mérvadó a szív-tüdőgép oxigenátorának közelében lévő pumpatechnikus esetén. Ennek eredményeként a személyzet, aki a beavatkozás során munkájától fogva nem feltétlenül szükséges, lehetőleg ne tartózkodjék az altatógázforrás közelében. A fenti vizsgálati eredményekre alapozva terhes és szoptató kolleganők a postoperatív őrzőt és sebészeti ITO-t kerüljék. Ezen a téren egy kimondottan jó klímátechnikaival az operatív inhalációs anesztetikumok kiürítését gyorsan

uralni lehetne. Az ITO-n a terhes személyzet ne abban a szobában tartózkodjék, ahol az altatott beteg az inhalációs anesztetikumot kilégzi. A Sevofluran és a Desfluran pontos metabolizmusa az emberi szervezetben mindeddig nem teljesen tisztázott. Keletkezhetnek olyan degradációs termékek, mint a szén-monoxid és metanol, amelyek mindegyike a megengedett MAK érték alatt maradt a vizsgálat során. A szén-monoxidot a MAK betartása mellett is, mint teratogen anyagot említik. A Desfluran és Sevofluran egészségügyi határértékének mielőbbi bevezetése emiatt is kívánatos lenne.

Mühl Diána dr.

## Dietetika

**A bélflórát befolyásoló probiotikumok és prebiotikumok kedvező hatásai.** Macforlane, G. T., Cummings, J. H. (Dept. of Molecular and Cellular Pathology, University of Dundee, Ninewells Hospital Medical School, Dundee DD1 9SY, UK.): *BMJ*, 1999, 318, 999–1003.

A bélflórának lényeges befolyása van az egészségi állapotra. A probiotikumok a táplálékban alkotórészként jelenlévő mikroorganizmusok (pl. a fermentált tejtermékek tejsav- és bifidobaktériumai). Ezek nem kórokozók, toxint nem termelnek és életképesen jutnak a gyomron és a vékonybélben át a vastagbélbe. A prebiotikumok nem emészthető táplálékreszkek, amelyek szelektíven stimulálják a colonban az említett baktériumokat.

A probiotikumok nem telepednek meg állandó jelleggel a gazdaszervezetben, ezért folyamatosan utánpótlásra szorulnak. A probiózisra vonatkozó kutatások inkább obszervációs jellegűek és kevésbé irányulnak a hatásmechanizmus tisztázására, ezért a tapasztalt jelenségek magyarázata ritka. Néhány probiotikum a vastagbél normál flórájának tagja, nem különösebben patogén, azonban egyébként leromlott, beteg egyéneknél infekciót okozhat. A forgalmazott probiotikus preparátumokban *Lactobacillus*ok és *bifidobaktériumok* vannak, de használnak élesztőket (*saccharomyces*), továbbá *Streptococcus thermophilus* és *En-*



terococcus faecium törzseket is. A baktériumok – a species és a törzs sajátosságaitól függően – lebontják az addig emésztetlen szénhidrátokat és vízdékony vitaminokat termelhetnek. A bifidobaktériumok a szoptatott csecsemők bélflórájának jellegzetes képviselői és a fertőzések elleni védelmet is szolgálják. Felnőtteknél számuk csekély.

A probiotikus baktériumok a bél epitheliához tapadnak és módosítják a gazdaszervezet immunreaktivitását, de az adhézió nem esszenciális az eredményes probiózis szempontjából. Főként a bifidobaktériumok között vannak meg nem tapadó törzsek. A normál bélflóra is gátat képez a kórokozók számára. A Lactobacillus acidophilus hatékony az enterotoxikus és enteropatogén *E. coli*, a *S. typhimurium*, a *C. difficile* és a *Y. pseudotuberculosis*, a Bifidobacterium breve a Campylobacter infekciókkal szemben. A B. bifidum és a S. thermophilus gyermekeknél mérsékli a rotavírus-fertőzés okozta hasmenéses tüneteket. Egyes Lactobacillus törzsek a bélfalon megtapadva a C. difficile elleni antimikrobiális anyagot termelnek. A Saccharomyces boulardii ugyancsak felhasználható C. difficile infekció megelőzésében, sőt kezelésében. Valamennyi említett mikroba alkalmazható az utazók hasmenésének megelőzésében, bár vannak eredménytelen próbálkozások is.

A prebiotikumként számításba vehető anyagok az oligoszacharidok, ideértve az inzulint és ennek származékait, a frukto-oligoszacharidokat is. Ezek a kis molekulású szénhidrátok természetes alkotók a vöröshagymában, a fokhagymában, a póréhagymában, a cikóriában és kisebb mennyiségben a gabonafélékben. A bab és a borsó oligoszacharidjai a raffinóz és a sztachióz. Prebiotikum még a galakto-oligoszacharid is.

A frukto-oligoszacharidok 15 g/d dózisban tízszeresére növelik a bifidobaktériumok számát és ugyanakkor csökkentik a clostridiumok és az enterobaktériumok mennyiségét. In vitro kísérletben igazolták a frukto-oligoszacharidot tartalmazó táptalajon tenyésztett bifidobaktériumok Salmonella, Listeria, Campylobacter, Shigella és vibriók elleni gátlóanyag termelését. Mindaddig azonban nin-

csenek beszámoló a prebiotikumok diarrhoea elleni klinikai felhasználásáról.

A probiotikumok és prebiotikumok antimutagének. Számos, élő, vagy elpusztult Gram-negatív és Gram-pozitív baktérium adszorbeálja a magas hőfokú sütés során keletkező mutagén pirolizátumokat. A Lactobacillusok lebontják a bélben az N-nitrozaminokat. Bifidobaktériumok állatkísérletben (laktulózzal együtt) kivédik a bélalváltozását rákkeltő kémiai anyagnál. A B. infantis aktiválja a tumorsejteket elpusztító fagocitákat.

A probiotikumok különböző anyagának immunmodulációs hatásuk is van. A bifidobaktériumok lipotechoinsava antigének hordozója, a célsejtekhez szállítója lehet és így immunreakciót provokálhat. In vitro a bifidobaktériumok tekintélyes mennyiségű IgA termelését indukálják. Ezt az eredményt egereken is igazolták. Ugyancsak egereken gyelték meg, hogy B. breve tenyésztett fermentált tej indukálta a Peyer-plakkok makrofágszerű sejtjeiben egy, a B-lymphocyták mitózisát stimuláló anyag elválasztását, fokozta az ellenanyag termelését allergénekkel és patogén mikroorganizmusokkal szemben. L. acidophilus és B. bifidum idős embereknek kapzulában adva csökkenti a bélfal gyulladásos infiltrációját. Lactobacillus GG eredményesen használható csecsemők tejfehérje allergiájának és atopikus ekcémájának kezelésében.

Az élő mikroflórát tartalmazó fermentált tejtermékek (joghurt stb.) ígéretesek a természetes ellenállóképeség erősítésében, az emésztés elősegítésében, a bélflóra egyensúlyának fenntartásában. Ha igaz az ajánlás, hogy bizonyos szénhidrátok a táplálékban stimulálják a probiotikus mikroorganizmusokat, akkor ez a táplálkozásban felmerült egyik legfontosabb történet lenne a század eleje óta. Azonban az erre vonatkozó bizonyíték nagyon kevés és következképpen, az ilyen megállapítások még nem kellően megalapozottak. Néhány mikrobatorzsnál in vivo igazolt a kedvező hatás, de a Lactobacillusok és a bifidobaktériumok összes számának nem specifikus növekedése a vastagbélben, a „funkcionális ételmiszerek” bevezetésével, egészségi előny szempontjából kérdéses lesz.

Bíró György dr.

## Alkoholológia

**Lorazepam az alkohollal kapcsolatos görcsrohamok terápiájában.** D'Onofrio, G. és mtsai (Dep. of Emergency Medicine, Boston Medical Center and Boston University School of Medicine. Address reprint requests to Dr. D'Onofrio at Yale University, 464 Congress Ave., New Haven, CT 06519); N. Engl. J. Med., 1999, 340, 915–919.

A felnőttkorban kezdődő görcsrohamok egyik leggyakoribb kiváltója az alkoholabuzus. E görcsrohamok különösen az alkoholmegvonás velejárói. Egyes felmérések szerint a visszaélészerűen alkoholizáló felnőttek 10%-ában jelentkeznek a megvonás időszakában. Az esetek 95%-ában generalizált tónusos-clonusos görcsroham közel  $\frac{2}{3}$ -da többszörös-sokszoros. Ilyenkor az első és utolsó roham közti intervallum 85%-ban 6 óránál kevesebb; míg az első roham az esetek 90%-ában az utolsó szeszital-fogyasztást követő 7–48 órán belül jelentkezik. A páciensek 90%-ának EEG-je „normál”. Az alkoholfüggők körében több más, a roham fellépésének kockázatát növelő tényezővel is számolni kell (ti. a megvonás kockázatnövelő tényezőjén túl).

E rohamok megelőzésének-kivédésének fontossága nem kíván külön magyarázatot. A phenytoin tekintetben hatástalan. A benzodiazepinek, amelyek az akut alkoholos (alkoholmegvonásos) tünetegyüttes kezelésében általában is hatékonyak, közelebbről az alkoholfüggőségi tünetegyüttesben szenvedők görcsrohamának megelőzésében is azok. Ám a lorazepam több tekintetben is alkalmasabb az ilyen görcsrohamok megelőzésére, lévén, hogy hatása elhúzódóbb, mint a benzodiazepineké, légzés- és keringésdeprimáló hatása minimális, az agy ugyanazon gamma-aminovajsav receptoraihoz kötődik, mint az alkohol, amellet szedatív és anxiolyticus hatása is van. Túl ezeken: felezési ideje rövidebb, mint a diazepiné, nincs aktív metabolitja stb., végül: parenterális bevitelre alkalmas.

Huszonegy hónapon át tartott, prospektív, randomizált, kettős vak tanulmányukat két oktatókórház sürgősségi osztályán hajtották végre. A vizsgálatba bevontak köre kizáró-



lag az osztályokon görcsrohamot elszívottakból tevődött.

Számos módszertani stb. részlet ismertetésének itt mellőzése: az iv. 2, ill. 4 ml lorazepamot sóoldatban kapott, ill. placeboiban részesült (kontroll) csoport tagjait 6 órán át obszerválták az osztályon. Míg a lorazepammal kezelték csupán 3, addig a placebo kapottak 24%-ában ismétlődött ezen idő alatt a görcsroham. A megfigyelési idő lejártát követően az előbbi csoport 29%-át, az utóbbinak 42%-át hospitalizálták. A kórházból elbocsátást követő 48 órán belül a kezelt csoportjából csak 1, a kontroll csoportból pedig 7 fő került beszállításra a sürgősségi osztályok valamelyikére, a görcsroham másodszori fellépte okán.

Konklúzióként leszögezik, hogy az iv. alkalmazott lorazepam jelentősen csökkenti az alkohollal visszaélők körében relatíve gyakran és ismétlődő jelleggel fellépő görcsroham kockázatát.

Péter Árpád dr.

## Gyógyszerkutató

**Angiotensin 1-7 hypertóniában.** Chappel, M. C. és Ferratio, C. M. (Hypertension and Vascular Disease Center, Wake Forest School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston - Salern, North Carolina 27015, USA): Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 1999, 8, 231-235.

Az elmúlt fél évszázadban számos, hasznos információt szereztünk a renin - angiotensin rendszer fiziológiájáról és patológiájáról. Az angiotensin II képződés útja mellett figyelmünket elkerülte egy másik bioaktív angiotensin molekula, az angiotensin 1-7 képződése. Pedig az angiotensin 1-7, mint első aminoterminális angiotensin peptid jellemzőinek megismerésével új értelmezést kap a renin-angiotensin rendszer cardiovascularis funkciót szabályozó szerepe.

Az angiotensin I-ből az angiotensin II az ACE (angiotensin konvertáló enzim) vagy egyéb, pl. chymase enzimrendszerek hatására képződik. Angiotensin I-ből főleg a metalloendopeptidáz neprilizin hatására alakul ki az angiotensin 1-7. Az angiotensin 1-7 ACE-dependens metabolizmus alatt

deaktiválódik angiotensin 1-5-é. Az angiotensin 1-7 féléletideje 9 másodperc, az angiotensin II-é 1 perc. A chronicus ACE-gátló lisinopril kezelés hatására emeli az angiotensin 1-7 féléletidejét.

Az angiotensin 1-7 farmakológiai hatását az AT<sub>1</sub>-7 receptorokon fejti ki. az angiotensin 1-7 antiproliferatív, vasodilatator hatású, hasonlóan a bradikininhez. Vascularis simaizomsejtekben az angiotensin 1-7 gátolja a bazális és a stimulált sejtnövekedést. Az antiproliferatív hatás már alacsonyabb koncentrációban érvényesül. Hypertensív állapotokban az angiotensin 1-7 blokádi ACE-gátlókkal helyreállítható.

A vesében az angiotensin 1-7 infúzió stimulálja a diuresist és a natriuresist. A natriuresis emelkedett GFR-rel és fokozott prosztaglandin-termeléssel jár. A ciklooxygenáz-gátló indometacin adására az angiotensin 1-7 nitrogén-monoxid felszabadító effectusa nem változik. Ebből az következik, hogy az angiotensin 1-7 hatása nem feltétlenül prosztaglandin-függő.

Az angiotensin 1-7 az afferens arteriolákat dilátálja. Natriureticus hatását tanulmányozva bifázisos jelleget figyeltek meg. Alacsony koncentrációban fokozza a víztranszportot, míg magasabb koncentrációban gátolja a folyadék absorptiót az Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> cseréje hatva. Az alacsony koncentrációban mutatózó hatás AT<sub>2</sub> antagonistával fenntartható, szelektív AT<sub>1</sub> antagonista, losartan felfüggeszti azt.

Az angiotensin 1-7 egy ígéretes molekula, a jövőbeli vizsgálatok tisztázzák további kapcsolatát a renin-angiotensin rendszer egyéb elemeivel és a szabályozásban betöltött szerepének megismerése után még szelektív terápiai beavatkozásokra nyíthat lehetőség.

Együd Ferenc dr.

## A klinikus és a laboratórium

**A glomerularis filtráció mértékének új markere, a szérumban cystatin C emelkedett malignus folyamatokban.** Kos, J., Stabuc, B., Cimerman, N. és Brünner, N. (Jozef Stefan Institute, Ljubljana, Szlovénia): Clin. Chem., 1998, 44, 2556.

A cystatin C-t napjainkban úgy mutatták be, mint a glomerularis filtráció mértékének torzításmentes jelzőjét. A cystatin-C a ciszteinproteázokat gátolja és főleg a sejten kívüli testnedvekben (vér, liquor, ondó) található meg. Alacsony molsúlya és stabil termelődése miatt vérszintjét főleg a glomerularis filtráció határozza meg. Képződését kevésbé befolyásolják nem vese eredetű tényezők és különböző tanulmányok szerint gyulladásos állapotok, vagy malignus folyamatok sem fejtenek ki rá hatást.

Ezzel ellentétben a szerzők megfigyelései szerint szignifikáns kapcsolat van az emelkedett szérumban cystatin C, a melanómában és a colorectalis daganatban lévő malignus folyamat között.

Rákos betegségben felborul a ciszteinproteázok és gátlóik egyensúlya. Ez elősegíti a tumorsejtinvasziót és a metasztázist. Számos tanulmány kimutatta, hogy ilyenkor emelkedik az mRNS, a proteinek szintje, fokozódik a tumor ciszteinproteázok aktivitása és csak mérsékelten, vagy nem is emelkedik az intracelluláris inhibitorok koncentrációja.

Az extracelluláris ciszteinproteázok kiválasztása is megnő a tumorsejt fenotípustól függően. A szerzők nemrég közölték, hogy a ciszteinproteázok (katepszin B és H) magas szérumban koncentrációjának prognosztikus jelentősége van melanómában és colorectalis rákban az elhalálozás előrejelzésében. Ezeket a magas koncentrációkat az emelkedett szérumban cystatin C, kininogének és α<sub>2</sub>-makroglobulin ellensúlyozta. Ezek a legfontosabb inhibitorok, amelyek ellenőrzik az extracelluláris ciszteinproteázok fehérjebontó aktivitását. Primer melanómában kevésbé, míg áttétes esetben szignifikánsan (p = 0,02) emelkedettnek találták a szerzők a cystatin C koncentrációt, minden Dukes fokozatban.

A cystatin C és a kreatinin közti kapcsolat sokkal jelentéktelenebb volt daganatos betegekben, mint egészségesekben, mutatva a nem renalis faktorok hatását. A szérumban kreatinin koncentráció nem változott szignifikánsan a rákos betegekben, jelezve, hogy veseműködésük nem változott. A szerzők véleménye szerint a korábbi tanulmányok kevés beteget vizsgáltak ahhoz, hogy megfelelő következtetéseket lehessen levonni a szérumban cystatin C koncentrációjának



változásáról malignus folyamatokban. A kutatók eredményei 401 colorectalis rákban, 97 melanómában szenvedő beteg és 124 egészséges kontroll egyén vizsgálatán alapulnak. Ezen adatok felvetik annak szükségét, hogy a cystatin C-t újraértékeljük, legkevesebb a rákos betegekben, mint a glomerularis filtráció mértékének markerét.

Kovács Ferenc dr.

**Vizelet mevalonsav enzim immunoassay és klinikai alkalmazása.** Hiramatsu, M. és mtsai (Minase Research Institute, Ono Pharmaceutical Company Ltd., Osaka, Japán): Clin. Chem., 1998, 44, 2152.

A mevalonsav (MVA) a 3-hidroxi-3-metilglutarin-koenzim A (HMG-CoA) reduktáz (a koleszterin bioszintézis sebességmeghatározó enzime) közti terméke.

A plazma MVA koncentráció nagymértékben korrelál a teljes test koleszterinképzésével, ezért jó in vivo jelzője lehet a koleszterin-bioszintézis mértékének. Az MVA alacsony molsúlyú, hidrophil, a vizelettel választódik ki és vizeletkoncentrációja arányos a plazmakoncentrációval. Így a vizelet MVA mérése felvilágosítást nyújt az in vivo koleszterin-bioszintézisről. Gázkromatográfia-tömegspektrometria és radioenzim módszerek használatosak mérésére. Az első bonyolult és drága felszerelést igényel, a második radioizotópot használ.

A szerzők MVA elleni specifikus monoklonális antitest alkalmazásával enzim immunoassay-t (EIA) fejlesztettek ki az analit mérésére. Ezzel a teszttel vizsgálták emberi és patkányvizeletben az MVA-t. Mérték pravastatin (HMG-CoA-reduktáz gátló) adás után az MVA kiválasztás mértékét, hogy ellenőrizték azon korábbi megfigyelést, miszerint HMG-CoA-reduktáz gátlók adása csökkenti az MVA exréciót.

Egyes tanulmányok emelkedettnek találták a koleszterin-bioszintézist és az MVA kiválasztást diabéteszes kutyákban. Más közlemények bemutatták, hogy diabéteszes patkányban fokozott a bél koleszterin-szintézise, magas a plazma koleszterin és triglicerid szintje. Ezen patkányok vizelet MVA kiválasztását még nem vizsgálták, ezért

a szerzők streptozotocinnal indukált diabéteszes patkányokban határozták meg a vizelet MVA koncentrációt. A kísérlet részletes leírása megtalálható a tanulmányban.

Az emberi vizelet MVA enzim immunoassay jól korrelált a hagyományos radioenzim metodikával ( $r=0,969$ ). Az EIA-val mért MVA kiválasztás  $2,32 \pm 0,82$   $\mu\text{mol}/\text{die}$  és  $1,85 \pm 0,47$   $\mu\text{mol}/\text{die}$  volt egészséges férfiakban és nőkben. Hasonló értékeket írtak le a fentebb említett 2 módszerrel is.

Az analitikai visszanyerést, a vizsgálaton belüli, illetve a vizsgálatok közti pontosságot kiválóan találták a szerzők. Az MVA mérés klinikai jelentőségét pravastatin adással kapcsolatban értékelték.

Bár a gyógyszer szerkezete hasonló az MVA-ra, az anti-MVA antitesttel adott keresztreakció kisebb volt, mint 0,001% és a pravastatin legnagyobb része a széklettel választódik ki. Pravastatin adása után a MVA kiválasztás szignifikánsan csökkent. Minél nagyobb volt az MVA kiválasztás mértéke a gyógyszeradás előtt, annál jobban redukálódott. Ez mutatja, hogy betegekben, akiknek vizelet MVA koncentrációjuk magas, a HMG-CoA reduktáz gátlók sokkal hatásosabban csökkentik a koleszterin-szintézist.

A vizelet MVA mérése klinikailag hasznos jelzője lehet a hiperlipidémia HMG-CoA-reduktáz kezelésének. A diabéteszes patkányokban 2-szer nagyobb volt a vizelet MVA koncentrációja, mint egészségesekben. A plazma koleszterin koncentráció is emelkedett és pozitív kapcsolat volt a két analit között. Diabéteszes kutyákban nő az MVA kiválasztás, a bélben és a májban fokozódik a HMG-CoA-reduktáz aktivitás és a koleszterin-szintézis. Diabéteszes patkányokban az előző változások nem következnek be, tehát a bél koleszterin-szintézis fokozódásának következménye az emelkedett MVA kiválasztás.

Ezen eredmények azt mutatják, hogy a vizelet MVA jó jelzője a HMG-CoA-reduktáz aktivitásnak és az in vivo koleszterin-szintézisnek. Az újonnan kifejlesztett MVA teszt pedig segítséget nyújthat a lipidanyagcserét befolyásoló betegségek (diabétesz, hiperlipidémia, atherosclerosis) diagnosztikájában és monitorozásában.

Kovács Ferenc dr.

## Költség és haszon

**Elsődleges kontroll csoport és receptírási jog.** Newdick, C. (Dept. of Law, University of Reading, Reading, Berkshire RG6 6AH, Anglia): BMJ, 1998, 317, 1361-1364.

Az újság általános gyakorlat rovatóban megjelent cikk jogi problémát tárgyal. Azt feszegeti, hogy az orvosoknak mi a fontosabb kötelezettségük. A Nemzeti Egészségügyi Ellátás (National Health Service, továbbiakban NHS) 1948-as törvénye és az 1948-ban jóváhagyott „Munkaköri Leírás” 43. paragrafusa által meghatározott alapon, a beteg igényeit kielégíteni, vagy az egyre szűkebb forrásokat figyelembevéve, esetleg nemet mondani.

A cikk főbb gondolatai: Az NHS kezdete óta az orvosnak a joga és kötelezettsége, hogy a betegeknek szükségleteik szerint gyógyszert rendeljen.

Az új gyógyszerek megjelenése az eddig gyógyíthatatlan betegségeket is kezelhetővé tette, ez pedig növelte a gyógyszerköltségeket.

Azon ígéretek, hogy az NHS az IGÉNYEK és CSAK AZ IGÉNYEK szerint gyógyít, összeütközésbe kerül azzal, hogy az ellátás meghatározott költségkeretek közt gazdálkodik.

Mi a fontosabb kötelezettség, hogy az igényeknek megfelelő – drágább – gyógyszert írjon fel, vagy a rendszer anyagi kereteit vegye figyelembe az orvos?

Amennyiben a NHS kötelezettségének jogi ereje van, fogják-e az orvosokat hibáztatni, esetleg perelni, a betegeiktől megtagadják a legújabb, legdrágább készítményeket?

Az egymást követő angol kormányok soha nem tagadták meg az NHS hagyományait. A jelenlegi angol kormány is, az új egészségügyi törvény koncepciójában azonban, annak ellenére, hogy kötelezettséget vállal az NHS történelmi hagyományai mellett, nyomást is gyakorol az orvosokra, hogy a szűkülő forrásokat is vegyék figyelembe.

Ez a koncepció tett javaslatot (Primary Care Groups) Elsődleges Kontroll Csoportok létrehozására, hogy a rendelkezésükre bocsátott NHS forrásokat rendezzék, illetve kezeljék. Ezen csoportokban orvosok, egészség-



ségügyi menedzserek, szociális munkások dolgoznak.

Mit jelent „a beteg igénye” szó? Természetesen nem azt, amit a beteg szeretne, hanem amit klinikai állapota megkövetel. Azonban az 1970-es évi a Krónikus Betegek és Fogyatékosok Ellátásának Törvényének értelmezésénél sem derült ki az, hogy az *IGÉNYT* beteg irányú – abszolút, avagy forrás irányú – relatív kötelezettségnek kell értelmezni.

Angliában is problémát jelent az egészségügy finanszírozásában a gyógyszerek ára.

A NHS vezetők elemezték a gyógyszerrendelésben található bizonyos pazarló elemeket. Ezeket ők a következőkben foglalták össze.

- A beteg állapotához viszonyítva túlzó gyógyszerrendelés (többféle, vagy a kellenél nagyobb adag, illetve a szükségesnél hosszabb ideig való rendelés):

- Ugyanazon hatástani csoportban lévő, ugyanolyan hatékonyságú gyógyszerek, különösebb előnyös interakció nélkül.

- Új gyógyszer rendelése anélkül, hogy korábbi gyógyszerelést felülvizsgálták volna (új gyógyszer is, de a régi is).

- Gyógyszer rendelése, más gyógyszer esetleges várható mellékhatásának megelőzése céljából.

Javaslatok az anyagi források hatékonyabb működtetésére:

- Az új gyógyszerek engedélyezéséhez egy ún. negyedik lépcsőt, a gazdasági hatékonysági vizsgálatot is meg kellene követelni.

- Az orvos bizonyos esetekben „ne az első, hanem a második legjobb szert” válassza.

- Azt a jogi összeférhetetlenséget, ami a munkaköri leírás és költségmegtakarítási szándék közt feszül, úgy igyekeznek áthidalni, hogy a Primary Care Group-ok alkalmazzák az orvosokat és nem az NHS köt velük

szerződést. Ekkor azon jogi kötelezettség kerül előtérbe, mely szerint a munkavállaló a munkaadó felé tartozik teljes odaadással, ugyanakkor rájuk nem vonatkozik a Munkaköri Leírás 43. paragrafusa.

Felmerül a kérdés a megtakarításból jutalmazza-e az orvost, vagy büntessék a keret túllépése miatt.

Természetesen a gyógyszerrendelési jog nem kerülhet veszélybe, lehet, hogy el kell fogadni az adagolás kérdését.

Az NHS nemzeti karakterének megtartása érdekében – szögezi le – az orvosoknak nyomást kell gyakorolni mind a szakmai kamarára, mind a kormányra, hogy pontos iránymutatás történjen a kérdésben.

*Élő György dr.*

## Alternatív medicina

**Kiegészítő/alternatív kezelés az asztmában.** (Szerkesztőségi közlemény.) Ernst, E. (Univ. of Exeter): Chest, 1999, 115, 2.

Az Egyesült Királyságban az asztmások csupán 41%-a nem próbált valamilyen „természetgyógyászati” kezelést, az USA-ban általában az emberek 40%-a él ilyennel. Az akupunktúra 44%-ban, a gyógynövények használata 42%-ban, a homeopátia 43%-ban részesedik az alkalmazott eljárásokból. A terápiás hatás specifikus lehet a drog, az endorfin felszabadulás stb. mechanizmussal és lehet nem specifikus komponense a törődés, a betegre fordított idő stb. – ezek aránya a 0 és a 100% között változhat.

A CAM (complementary/alternative medicine) terén kontrollált, random vizsgálat elég kevés akad (Comp. Ther. Med., 1997, 5, 202–209.): akupunktúrára 13, herbalizmusra 2, spinális manipulációra 1, reflexológiára 1, relaxáció-meditációra 9, yogára 3.

Ezek módszertana nem egységes, a következtetések ellentmondóak és tartalmaznak ilyen mondatokat, mint a légzéstechnikára vonatkozó áttekintés: „az adatok még nem elegendőek a határozott állásfoglaláshoz”. A homeopátiára vonatkozó áttekintés és metaanalízis negatív következtetést vont le, a többi eljárás asztmabeli hasznáról nincs áttekintő közlés.

Ezek a tények ellentétben állnak a betegek általában 80%-os elégedettségével. Igaz, hogy a gyógyszereket is használó betegek a javulást inkább tulajdonítják a CAM eljárásoknak, mint az európai orvoslás hatásának. Igaz az is, hogy a hatás evidenciájának hiánya nem jelenti a hatás hiányának evidenciáját. A nem specifikus (gyógy-)hatás is fontos tényező lehet a gyógyszeresedés kapcsán is, érdemes lenne kutatni, hogy ezt hogyan optimalizáljuk.

A Cam-kezelést teljesen kockázatmentesként szokták aposztrofálni, holott nemcsak a hatások tekintetében vagyunk bizonytalanok, hanem a mellékhatások és hátrányok vonatkozásában is. Nem ismerjük a komplikációk gyakoriságát, csak egy-egy kiugró esetet. A gyakrabban előforduló komplikációk: az akupunktúra életfontos szövetet sérthet, szisztémás infekciót okozhat, pl. hepatitist, némely gyógynövény májkárosító lehet, ezek nehézfémekkel vagy egybekkel lehetnek szennyezettek, a homeopátiás kezelések fellobbanthatják a tüneteket (mintegy 25%-ban). Még egy szempont: a kezelés lehet veszélytelen, de aki kezel, az nem mindig az: árthat a röntgenhasználat a kiropraktor részéről, vagy az oltásokról lebeszélés.

Szigorú vizsgálatok kellenek, ha kettős vak kontroll nem lehetséges, akkor random klinikai vizsgálat és illesztett kontroll: az „evidencián alapuló CAM” nem maradhat továbbra is fából vaskarika.

*Apor Péter dr.*

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Orvosi Kiadó Kft.



## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

### Hozzászólás az „Illatok és orvostudomány” dolgozathoz

*T. Szerkesztőség!* Nagy figyelemmel olvastam Magyar László András dr. érdekes gondolatait (Orv. Hetil., 1999, 140, 547.), melyek komoly gyakorlati jelentőséggel bírnak. Ennek témája: „Illatok és orvostudomány”.

Csak egyetlen példát a közlemény hasznosságáról. Áldott emlékü Ladányi Józsa dr. sebészprofesszorunk előadásában mindig igyekezett a gyakorlati vonatkozásokra is felhívni figyelmünket. Egyik alkalommal a tetanusról beszélt, s kihangsúlyozta: már a jellegzetes klinikai tünetek megjelenése előtt is gyakran lehet a megbetegedést kórismézni a jó orrú orvosnak, ha tudja, hogy az ilyen beteg jellegzetes egérszagot árasztanak, mely leginkább a kilégtet levegőben észlelhető. Ugyancsak rámutatott arra is, hogy az ún. tetanusos szobák erről már több méterről is felismerhetők. (Az ötvenes években – főleg mezőgazdasági vidéken – olyan gyakori volt a tetanus, hogy a nagyobb kórházakban tetanusos szobákat létesítettek.) Magam is így tudtam felismerni fiatal létemre egy ilyen kórképet a jellegzetes tünetek megjelenése előtt, annak ellenére, hogy több idősebb sebész és belgyógyász ezt kizártak tartotta, mert a beteg kórelőzménye sem utalt erre. A következő nap már kezdett kibontakozni a kórkép. Sectio alkalmából kiderült az aetiológia, s a beteg hallgatásának oka is: a méhnyakba egy faszálka volt beletörve, mivel ott-hon criminalis abortust kíséreltek meg.

Major László dr.

*T. Szerkesztőség!* Köszönettel vettem levelüket, amelyben Major László dr. érdekes hozzászólását olvashattam „Illatok és orvostudomány” című cikkemhez. Örömmre szolgál, hogy írsomnak – amelyet inkább történeti érdekességnek szántam – esetleg gyakorlati haszna is lehet. Tisztában vagyok avval, hogy a témát írásom korántsem merítette ki, ám mivel ma-

gam nem vagyok orvos, további fejtegetésekbe nem bocsátkozom. Abban azonban biztos vagyok, hogy a külső elválasztású mirigyek tevékenységére is hatással lehetnek egyes betegségek, s hogy e mirigyek váladékai is éppúgy elemezhetők diagnosztikai célból – akár szaglással, akár laboratóriumi úton – mint az egyéb testnedvek. Ám mindezt a szakember bizonyára jobban tudja nálam. (Hasonló elemzéseket egyébként tudomásom szerint alkalmaznak is – például – a törvényszéki orvostan területén.)

Magyar László András dr.

### A SIRS kibernetikai szemlélete

*T. Szerkesztőség!* Az evolúció háromféle sejt-szövetszintű válságmegoldó stratégiát hozott létre: 1. Legősibb a latens életben jelentkező passzivitás. 2. A szisztémás gyulladásos reakcióban (SIRS) megnyilvánuló aktív harc. 3. Legújabb szerzemény az emlékezőn alapuló protektív immunreakció. ad 1. Sok élőlény passzivitással, behódolással vagy latens étellel vészeli át a válságot, pl. a növény magja, az alvó rügy, a spóra, a cysta, a téli álmat alvó állat. Ha a rabolt méhcsalád már a vesztét „érzi”, átpártol az ellenfélhez, és segíti azt a saját fészke kifosztásában. A MOF (Multisystem Organ Failure) dezorganizációjában egy vagy több szerv megszakítja funkcionális kapcsolatait a gazdával és latens életbe megy át, pl. az ARDS, az akut vese-, májelégtelenség (atavizmus).

ad 2. Az evolúció számos életfontos feladatot „emberfeletti” örökölt genetikai programokkal old meg a vezérlés irányításával, de a gazda aktív részvételével. Pl. a pók hálósövénye, a gólya hazatérése Afrikából, az újszülött szopása, a megzavart szöveti rend helyreállítása és a ragályos betegségek leküzdése még az immunitás megszerzése előtt a SIRS folyamán. A vezérlés nem logikai, hanem kibernetikai fogalom, amelyre a méhek életéből hozunk példát.

A méh érzékszerveivel, visszajelzésekkel kutatja fel a táplálékát. Mézért a szűk ablakrést is kikeresi, hogy a lakásba jusson. Az irányításnak ez az érthető módja a szabályozás. Hazafelé már nem érzékelheti a 2–3 km távoli erdőbe rejtett odúját, amelynek térbeli koordinátáit a tájoló kirepülésekor genetikailag beprogramozta, „belőtte”, hanem érzékszervei használata nélkül, egyedül a vezérlés irányításával tér vissza. E vakrepülés miatt a szobánkba tévedt méh kifelé már nem fürkészi az ablakrést, hanem érthetetlen autoagresszorként röpdös az ablaknak. Ha a kaptárát 15–20 cm-rel elmozdítjuk, a visszatérő méhek ostobán a kaptár mellé, annak üres helyére szállnak és éjjel elpusztulnak.

A szabályozással működő helyi gyulladás a védőanyagokat és sejteket a kárhelyen vonja össze, a közérzetet alig zavarja. A kórokozókat már a behatolási kapuban elszigeteli, felszámolja, pl. tonsillitis.

Ha a helyi gyulladás meghíúsul, a szisztémás gyulladás, a SIRS aktiválódik. Tisztító vihar minden erőforrást mozgósít. Ha valami zavar a vezérelt programját kisiklatja, a saját farkát kergető kutya, az ablaknak röpdöső és a kaptár mellé szálló méhek példájára a reparatív működése végzetes autoagresszióvá fajulhat. Ezt láthatjuk súlyos sepsisben és pancreatitisben.

A méhet a gyűjtésre menet a szabályozás, visszafelé a vezérlés irányítja. Ugyanez a méh máskor épít, öröklik, szellőztet, dajkál. A virágon, a szobánkban és rajzáskor szelőd, a fészke körül vad. Hol „okos”, hol „ostoba”. E változékonyságot pleiotropiának nevezzük.

A SIRS-ről, sepsisről, akut pancreatitistről írt közlemények gyakran ellentmondó adatai a folyamatok kibernetikai rendszerben élő szereplőinek (leukocyták stb.) a logikától idegen és pleiotrop viselkedése következménye.

ad 3. A legfiatalabb válságmegoldó stratégia, az emlékezőn-felismerésen alapuló protektív immunreakció már észrevétlenül iktatja ki a szervezetbe hatolt kórokozókat.

Kollár Lajos dr.



## BESZÁMOLÓK

### Újgenerációs asztmagyógyszer az MSD-től

Húszéves sikerekkel és kudarcokkal eltelt kutatómunka eredménye a montelukaszt-nátrium leukotrién hatást modifikáló gyógyszer. A vegyület gyógyszerre fejlesztése a magyar származású *Vadas Erzsébet professzornő* nevéhez fűződik, aki az MSD kanadai Merck Frosst kutatólaboratórium egyik igazgatója. A vegyület leukotrién-antagonista. Kifejlesztését a Nobel-díjas kutató *Bengt Samuelsson* kutatási eredményei alapozták meg. Az arachidonsav-metabolizmus 5'-lipoxigenáz útján keletkező leuko-

triének, a Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) a felelősek az asztmatikus rohamok kifejlődéséért. A mastocyták, eozinofilok és makrofágok szintetizálják a leukotriéneket, melyek bronchoconstrictor hatásukat a ciszteinil-leukotrién receptorokon (CysLT1 receptor) fejtik ki. A tüdővékonyban előforduló CysLT2 receptorral a jelenlegi ismeretek hiányosak. A molekula kifejlesztését számos kudarc kísérte, mert a szintetizált vegyületek számosa az 5'-lipoxigenáz gátlása, vagy a CysLT1 receptor blokkolása révén rendkívül jó gyulladáscsökkentő volt, azonban állatkísérletekben jelentős toxicitásuk miatt szóba sem jöhetett klinikai kipróbálásuk. A montelukaszt-nátrium a ciszteinil-LT receptoron hat, ezáltal haté-

konyabb, mint a többi leukotrién-inhibitor. Egyidejűleg gátolja a bronchusgörcsöket, a váladékelválasztást, az ödémát, az eozinofiliát. Gyógyszerformája felnőttek számára 10 mg-os filmtabletta, a gyermekeknek pedig cseresznyeízű rágótabletta. A gyógyszer szedése 6 éves kor felett ajánlott. Mellékhatások nem ismertek, és gyógyszerkölcsönhatásokat nem írtak le. A gyógyszerforma törzskönyvezése eddig 70 országban történt meg. Magyarországon már az idén a patikákba kerül. Jelenleg TB támogatásban nem részesül. A gyógyszer 1998-ban elnyerte az angliai Galenus-díjat, s egyben ez az első díjazott asztmaellenes készítmény.

Blázovics Anna dr.

## KÖNYVISMERTETÉSEK

### Fekete Ferenc dr.: Erekción zavarok (Springer 1999.)

1999 tavaszán a Springer Orvosi Kiadó gondozásában megjelent *Fekete Ferenc dr.* könyve „Erekción zavarok” címmel. Fekete doktor mint a téma egyik elismert hazai specialista legutóbb 1995-ben jelentetett meg egy rövidebb összefoglalást ebben a témában „Impotencia” címmel a Háziorvosi Könyvtár sorozatban. Felmerül a kérdés, hogy valóban indokolt-e ismét áttekinteni ezt a problémakört bővebb terjedelemben. A kérdésre adható válasz azt hiszem egyértelmű: feltétlenül! Az évezred vége felé közeledve megdöbbentő visszatekinteni az elmúlt két évtizedre és megállapítani, hogy milyen dinamizmussal fejlődött az erekción vizsgálata és kezelése. „Nem túlzás azt állítani, hogy az elmúlt 15 évben több történt a merevedés megismerése és gyógyítása terén, mint a korábbi évezredekben együttvéve” – írja a szerző, és megállapításaival azt hiszem minden szakember egyetért. Nagyon jó érzés említeni, hogy 1982-ben a magyar származású *Virág* professzor felfedezése indította el ezt a robbanásszerű fejlődést. Az intracavernosusan adott vazodilatív injekciókkal vált lehetővé az erekción hatékony experimentális vizsgálata, majd később a gyakorlatban a

merevedési zavarok kezelése. A fejlődés következő történelmi állomása a szájon át szedhető erekción fokozó gyógyszernek a sildenafilnek a megjelenése. Példátlan sikere a bizonyítéka annak, hogy az emberiség számára milyen fontos az egészséges szexualitás. A gyógyszer igen rövid idő alatt Magyarországon is megjelent, és pillanatok alatt átforgatta az erekción zavarok vizsgálatával és kezelésével kapcsolatos szemléletünket. Újra kell rendezni a gondolatainkat és megközelítéseinket az erekción zavarokkal kapcsolatban. Új „konfigurációkra” van szükség, mondaná a számítógépes szakember és valóban talán csak a számítástechnikában tapasztalható hasonló változás, amikor a számítógépek egy-egy új generációja megjelenik. *Fekete Ferenc dr.* engedve az „igaz pillanat” kihívásának vállalkozott arra, hogy könyvében összefoglalja a legutóbbi évek nemzetközi kutatásainak eredményeit, és közreadja az aktuális ismereteket és lehetőségeket az erekción zavarok vizsgálatával és kezelésével kapcsolatban.

A könyv előszavában *Török Alexander dr.*, az erektilis diszfunkción műtéti kezelésével ismertté vált hazai szakember ajánló sorait olvashatjuk, melyben hangsúlyozza, hogy ez a könyv hasznos olvasnivaló akár a szakemberek, akár a témában járatlan kollégák számára

is. A könyv fejezetei, felosztása, logikus felépítése tükrözi azt a tudományos megalapozottságú célorientált szemléletet, amely a szerzőt és munkásságát mindig jellemezte. A tudomány és a kutatás legfrissebb eredményeit közelebb vinni a beteghez, és minél előbb megvalósítani a gyakorlatban is alkalmazható lehetőségeket. A könyvben a legújabb élettani és biokémiai ismeretek mellett megtalálhatjuk az erekción zavarok aktuális diagnosztikájával és kezelésével foglalkozó fejezeteket, de emellett a szerző a várható fejlődés igen izgalmasan hangzó prognózisával is foglalkozik. A mellékletben a gyakorló orvosok számára igen praktikus és jól használható összefoglalók találhatók a merevedést rontó gyógyszerekről, a sildenafillel együtt nem szedhető gyógyszerekről és az erekción problémák értékelését segítő nemzetközileg elfogadott kérdéssorról.

A betegekkel történő konzultációk során mindig hangsúlyoztam, hogy a szexuális élet minősége a testi és lelki jólét, az egészség egyik legmagasabb szintű indikátora, ezért a harmonikus szexuális élet az egyén és a társadalom sikerességének egyik legfőbb záloga. *Fekete Ferenc dr.* könyve, úgy gondolom, hozzájárul ahhoz, hogy egy sikeresebb és egészségesebb társadalomban éljünk, ezért szívvel ajánlom minden kollégámnak saját okulására és betegek javára.

Rusz András dr.



## MEGJELENT

### BMJ

1999. évi 2. szám

*Abi Berger, Martin Brand, Stephen O'Rahilly:* Közelebb az elhízás rejtélyének megoldásához

*Stephen R., McMechan, A. A. Jennifer Adgey:* Kor szerinti megkülönböztetés a szívinfarktus utáni kimenetel megítélésében

*M. J. O'Doherty, P. R. McElhatton, S. H. L. Thomas:* A thyreotoxicosis kezelése terhes vagy potenciálisan terhes nőknél

*Sarah Stewart-Brown:* Lélek és test összefüggései

*S. M. Griffin, S. A. Raimes:* A protonpumpagátlók elfedhetik a gyomorrák tüneteit a korai szakaszban

*Lelia Duley:* Acetilsalicilsav a praecclampsia megelőzésére és kezelésére

*Neil R. Grubb, Peter Bloomfield, Christopher A. Ludlam:* Végnapjait éli-e a heparinpumpa?

Mire jó még az artériák falvastagságának mérése?

Az írek a szűrést választották

Megint támad a Creutzfeldt-Jakob-kór

Az anorexia modellezése

Vakcinálás földimogyoró-allergiásoknak

Gén az inséges idők

A coronariákat a passzív dohányzás is károsítja

Hazai események: IV. Nemzetközi Echoof-talmológiai Konferencia

Április 7.: Egészségügyi Világnap

Április 9.: Parkinson Világnap

*John M. Weiner, Michael J. Abramson, Robert M. Puy:* Intranasalis kortikoszteroidok és orális H<sub>1</sub>-receptor-antagonisták összehasonlítása az allergiás rhinitis kezelésében: véletlen besorolású, kontrollós klinikai vizsgálatok szisztematikus áttekintése

*Andrew Bradbury, Christine Evans, Paul Allan, Amanda Lee, C. Vaughan Ruckley, E. G. R. Fowkes:* Panaszok visszártágulat esetén: populációsintézet keresztszetszeti vizsgálat (Édinburgh vein study)

*Jón Steinar Jónsson, Thorarinn Gíslason, David Gíslason, Jóhann A. Sigurdsson:* Az akut bronchitis és klinikai kimenetele három év elmúltával

*Luis A. García Rodríguez, Ana Ruigómez:* Gastroenteritis és az irritabilis colon szindróma kockázata

*P. A. Kalra, M. Kumwenda, P. MacDowall, M. O. Roland:* ACE-inhibitorok alkalmazása és a beteg állapotának követése a családorvosi gyakorlatban: szükség van-e irányelvekre a veseelégtelenség megelőzéséhez? (kérdőíves vizsgálat és auditálás)

*Michael Kirby, Aisling Denihan, Irene Bruce, Alicia Radic, Davis Coakley, Brian A. Lawlor:* Hogyan befolyásolják a szorongásos tünetek az időskori depresszió kezelését az alapellátásban: kérdőíves felmérés

Az orvostudomány jövője, a jövő orvostudománya:

*Barney S. Graham:* A HIV-1-fertőzés

Rendszeres összefoglaló:

*Peter Rubin:* Gyógyszeres kezelés terheség alatt

Rendszeres összefoglaló:

*John H. Cummings, Sheila A. Bingham:* A táplálkozás és a rákmegelőzés összefüggései

Rendszeres összefoglaló:

*Adrian P. M. van der Meijden:* Hólyagrák A haladás újabb lépései:

*Harold Richardson, Fiona Smaitl:* Orvosi mikrobiológia

A haladás újabb lépései:

*T. J. Nurmikko, T. P. Nash, J. R. Wiles:*

A krónikus fájdalom kezelése

Statisztikai alapkérdések:

*Sheila M. Gore:* Módszerek értékelése: adatok transzformálása

Statisztikai alapkérdések:

*J. Martin Bland, Douglas G. Altman:*

Bayesiánusok és frekventisták

A tudomány és a média

Személyes vélemény: Szólamok anyára és anyatejre

Hangok: Ijedelem a templomban

Rövid történetek:

Ha az orvos másképp nem rendeli

A jószág szépít

A legfőbb érv: költséghatékonyság

## EgészségPiac

1999. évi 2. szám

Mindhalál reform

Fibrinolízis

Epekőzúzás

Átalakításra váró támogatás

Egységes rendszerek helyett szigorú szabályok

## EgészségPiac

1999. évi 3-4. szám

Vasterápia

Herpeszvírusok

Kötőhártya-gyulladások

Pangásos szívelégtelenség

Infarktusdiagnosztika

Nootrop hatású szerek

## Legre Artis Medicinae

1999. évi 4. szám

*Mikala Gábor dr., Lakner Géza dr., Renczes Gábor dr., Gachályi Béla dr.:* A vese ioncsatorna-defektusai okozta betegségek

*Harkányi Zoltán dr., Humml Frigyes dr.:* Ultrahang-ábrázolás szöveti felharmonikusokkal

*Szalka András dr., Ludwig Endre dr.:* Streptococcus okozta toxikusokk-szindróma

*Schneider Ferenc dr.:* A reumás láz

*Mészner Zsófia dr.:* A tonsillopharyngitisek differenciáldiagnóza és kezelése

*Haba Tamás dr., Nemesánszky Elemér dr.,*

*Csepregi Antal dr., Gődény Mária dr.,*

*Szilvási István dr., Dabasi Gabriella dr.,*

*Rumi György dr.:* Multiplex metasztázisokat adó carcinoid – Diagnosztikai ne-

hezségek és terápiás lehetőségek

*Cserni Gábor dr.:* Fagyaszttós szövettani vizsgálatok emlődaganatokban – A módszer változó értékelése napjainkban

*Hajtman Béla dr.:* A biostatistika alapjai IV.

Magyar szerzők külföldi szakfolyóiratokban publikált közleményeinek magyar nyelvű kivonatai

APSIS

*Matus Lajos dr. (szerk.):* SLIP

*Nagy Júlia dr.:* Egy biztosító, több biztosító az egészségügyi alapszolgáltatásokra? – Közép-európai illúziók, elkerülhetetlen realitások II.

*Frenkl Róbert dr.:* Végkifejlet

*Nagy András László:* Módosul a MOK-ról szóló törvény

*Szócika Gábor dr., Palicz Tamás dr., Várto*

*tok Józsefné Karádi István dr.:* Minőségügyi fejlesztés a gyakorlati orvostudományban az ellátás minőségéért – Az oktatás mint a gyógyító folyamatok minőségét meghatározó eljárás

*Jakab Tibor dr., Martin Zoltán dr.:* Egyes egészségügyi ellátások visszautasításának jogszabályi feltételei II.

*Malina János:* Csajkovszkij, a szenvedés zeneszerzője

*Szabó András dr.:* Rusztem születése – A császármetszés leírása a perzsa mitológiában

*Gömör Béla dr.:* „Megfoghatatlan vagyok a világon” – Paul Klee élete és betegsége

*Bálint Géza dr.:* Az egészségügyi ellátások kutatása egy piacorientált egészségügyi rendszerben

## Magyar Nőorvosok Lapja

1999. évi 3. szám

*Dr. Nyirjesy István* professzor életrajza

*Batár István dr.:* Új lehetőségek a méhen belüli fogamzásgátlásban

*Hajnóczky Károly dr.:* A terhességi vérszegénység és kezelése

*Cserni Péter dr., Baksai István dr., Varga-Dudás Pál dr., Szerényi Mihály dr.:* Placenta percreta esete hólyaglaesióval, uteruseltávolítással, relaparotomiával

*Dienes József dr., Hagymásy László dr., Lukács Ildikó dr.:* Közepedős terhességek megszakítása során szerzett tapasztalataink

*Gulyás László dr., Sebestyén Zsuzsanna dr., Bérés László dr., Tűzky Nándor dr., Tóth Károly Sándor dr.:* Hormonpótlás és zsírsanyagcsere

*Göcze Péter dr., Szabó István dr.:* Ascitesben észlelt atipusos sejtek petefészkek hyperstimulációs szindróma esetén

*Glasz Tibor dr., Cseh Imre dr., Sebők János dr.:* A nőgyógyászati műtői készítmények makroszkópikus pathológiai feldolgozása.

III. Endometrium carcinoma miatt végzett hysterectomia (információáramlás klinikus és pathologus között)

*Borsay Péter dr., Bódis József dr.:* Lezárt uterusfalban és azonos oldali parametriumban meggyűlő, feszülő hematometra ipsilateralis veseagenéziával

*Rigó János jr. dr., Marton Tamás dr., Kőhalmi Barbara dr., Görbe Éva dr., Csabay László dr., Csapó Zsolt dr.:* „Maternal floor



infarct", intrauterin magzati retardatio és magas anyai serum AFP szint együttes előfordulása  
*Boda Anikó dr.:* Ismétlődő ileus e graviditate (Ogilvie-szindróma)  
*Quisepe Olaza Juan dr.:* A méhen kívüli terhesség előfordulása és kezelése osztályunk 5 éves anyagában

## Medicus Universalis

1999. évi 2. szám

*Tulassay Zsolt dr.:* A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai  
*Riesz Tamás dr.:* Giardie lamblia fertőzés diagnosztikus és terápiás lehetőségei  
*Márton Hajnalka dr., Ilyés István dr.:* Elvárások a családorvosi munkával szemben I. Az orvosok szemszögéből

*Fodor Miklós dr., Paksy András dr., Tóth Tihamér dr., Békéssy Nóra dr.:* Morbiditási-epidemiológiai kutatás az alapellátásban ICPC (International Classification of Primary Care) kódrendszer segítségével  
*Révai Tamás dr., Harmos Géza dr., Kiss Zoltán dr.:* A diabéteszes nefropátia genetikai predispozíciója  
*Szöke Ferencné:* Legyen több egészségesebb gyermek a családban

## Osteológiai Közlemények

1999. évi 2. szám

*Gyarmati János dr., Lombay Béla dr.:* Dr. Oláh József 1937–1998.  
*Farbaky Zsófia dr.:* A patellaín és környékének ultrahangvizsgálata

*Lányi Éva dr., Gömör Béla dr., Ratkó István dr.:* Spondylitis ankylopoetica-ban szenvedők gerinc DEXA vizsgálatánál alkalmazható új kiértékelési módszer  
*Csiszér Előd dr.:* A nyelv izmainak UH vizsgálata dysarthriáknál  
*Gyulai Franciska dr., Ortutay Judit dr., Hittner György dr., Koó Éva dr.:* Az osteoid osteomáról három eset kapcsán  
*L. Gocheva MD, D. Mlatchkova MD, I. Tersiev MD, N. Mlatchkov MD:* Rare combination of Buschke–Ollendorf syndrome and multiple osseous metastases from breast carcinoma  
Buschke–Ollendorf-szindróma és emlőrák multiplex csonttájtájának ritka társulása  
*Flórián Ágnes dr., Tamási László dr.:* Az Albers–Schönberg-betegségről egy esetünk kapcsán

# Gasztroenterológiai kongresszusi naptár 1999–2002

**1999. augusztus 26–31., Elephant Hills, Victoria Falls, Zimbabwe:**

South African Gastroenterology Society. Information: Congress Secretariat SASES/SAGES 98, P.O. Box 1105, Cramerview 2060

**1999. szeptember 10–11., Varsó, Lengyelország:**

New concepts on etiopathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. Information: Prof. Dr. E. Butruk Dept. of Gastroenterology Medical Center for Postgraduate Education Institute of Oncology. U. Roentgena 5 02-781 Warsaw Poland Tel.: 48-22-644-0102. Fax: 48-22-644-7601

**1999. augusztus 30.–szeptember 2. Vancouver, British Columbia, Canada:**

26<sup>th</sup> Pan American Congress of Digestive Diseases, 13<sup>th</sup> Pan American Congress of Digestive Endoscopy. Information: Chateau Travel 2 Desaulniers Blvd. Suite 200, St. Lambert (Quebec) Canada J4P 1L2, Fax: 514 466 9465

**1999. szeptember 2–4., Finnlandia Hotel Helsinki, Finnország:**

XIIth International Workshop Gastroduodenal Pathology and Helicobacter pylori. Information: Ms Lea Puulasto, Hotel and Travel Marketing Italahdenkatu 18A, FIN- 00210 Helsinki, Finland, Fax: 358 9 5840 9333

**1999. szeptember 12–16., Kairó, Egyiptom:**

3<sup>rd</sup> International Congress of the Pan Arab Association of Gastroenterology, Fax: 202 4533515

**1999. október 1–2., Strasbourg, Franciaország:**

Laparoscopic Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. Information: Secretariat of Prof. J. Marescaux, IRCAD/EITS, Hôpital Civil, 67091 Strassbourg Cedex, France Tel.: 333 88-11-9000, Fax: 333 88-11 9099, E-mail: secircad@mailserver.u-strasbg.fr

**1999. október 8–9., Szombathely:**

Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Szekció Ülése. Információ: Dr. Döbrönte Zoltán, Szombathely, Tel.: 36/94/311-542

**1999. október 20–23., Nagasaki, Japán:**

9<sup>th</sup> World Congress of the International Gastro-Surgical Club. Information: General Secretary J. Furui. Dept. Surgery II, Nagasaki univ. School Med., 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan Fax: 81 95 849 7319



**1999. október 20–21., Basel, Svájc:**

Immunology and Liver. Information: Prof. Dr. M. P. Manns- Abt. Gastroenterologie/Hepatologie Zentrum Innere medizin. Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg Str. 1. D-30625 Hannover Germany. Tel.: 49-511-5323157 Fax: 49-511-532-4896

**1999. október 22–24., Basel, Svájc:**

Liver cirrhosis and its development. Information: Prof. Dr. h-c-H. E. Blum. Medizinische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Freiburg Hugstetter Str. 55. D-79106 Freiburg, Germany. Tel.: 49-761-270-3404 Fax: 49-761-270-3610

**1999. október 25., Basel, Svájc:**

Interventional endoscopy in the hepatology. Information: Prof. Dr. J. F. Riemann Med. Klinik C Gastroenterologie/Hepatologie Klinikum der Stadt Ludwigshafen Bremerstr. 79 D-67063 Ludwigshafen Germany. Tel.: 49-621-503-4100 Fax: 49-621-503-4114

**1999. november 13–18., Roma, Italy:**

7<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week, Information: Scientific Secretariat, M. Crespi, Istituto „Regina Elena” Viale Regina Elena 291, I-00161 Roma, Italy Fax: 39-6-493-85147 and c/o Studio EGA Fax: 39 6 324-01-43

**1999. november 13–18., Semmelweis OTE II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest:**

EAGE Research Seminar. Információ: Prof. Dr. Tulassay Zsolt Tel./Fax. 36-1-266-0816

**1999. december 7–9., Hongkong:**

14<sup>th</sup> International Workshop on Therapeutic Endoscopy, Information: Hongkong Society of Digestive Endoscopy, Tel.: (852) 2632 2233, Fax: (852) 2635 0075, E-mail: info@hksde.org

**1999. december 17., Budapest:**

3<sup>rd</sup> Meeting of the Austrian and Hungarian Gastroenterologists and Hepatologists, Információ: Magyar Gasztroenterológiai Társaság Állandó Irodája. Tel./Fax: 36-1-215-1224

**2000. március 10–15., Hongkong:**

Striving for the new millennium-200, 11<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Gastroenterology, 8<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Digestive Endoscopy. Information: Convention Exhibition Centre, Hongkong, Veronica Cheng, Orient Network (HK) Ltd., Unit 610-611, Silvercord, Tower 1, 30 Canton Road, Tsimshatsui, Kowloon, Hongkong, China Fax: 852 2376 0329

**2000. június 2–7., IASL-APASL Joint Meeting, Fukuoka, Japán:**

Information: Network International 2-216 Yushima, Nunkyo-ku Tokyo 113, Japan, Fax: 81 5684 0354

**2000. június 4–8., Stockholm, Svédország:**

XIII<sup>th</sup> International Cystic Fibrosis Congress. Information: P. O. Box. 6911, Se-102 39, Stockholm, Sweden, Fax: 46 8 34 84 41

**2000. november 25–30., Brüsszel, Belgium:**

8<sup>th</sup> UEGW Congress Information: c/o Medicongress, Mr. W van Cleemputte, Tel.: 32 9 344 40 96 Fax: 39 9 344 40 10

**2002 Bangkok, Thaiföld, 12<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology**



## Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 1999. május 1. és május 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. hoz. engedély tulajdonosa	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	menntisége	
Somatulin PR 30 mg retard injekció	IPSEN	lanreotidum	30 mg	hormonkészítmény
Supplin 250 mg filmtabletta	Biochemie	metronidazolum	250 mg	protozoonellenes szer
Supplin 500 mg filmtabletta	Biochemie	metronidazolum	500 mg	protozoonellenes szer
Supplin 500 mg infúzió	Biochemie	metronidazolum	500 mg	protozoonellenes szer
Hyron 1 mg tablettá	Richter	terazosinum	1 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Hyron 2 mg tablettá	Richter	terazosinum	2 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Hyron 5 mg tablettá	Richter	terazosinum	5 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Hyron 10 mg tablettá	Richter	terazosinum	10 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Servispor 500 mg filmtabletta	Biochemie	cefalexinum	500 mg	baktériumellenes szer
Servispor 1000 mg filmtabletta	Biochemie	cefalexinum	1000 mg	baktériumellenes szer
Servispor 375 mg/5 ml granulátum szuszpenzióhoz	Biochemie	cefalexinum	375 mg/5 ml	baktériumellenes szer
Normodipine 5 mg tablettá	Richter	amlodipinum	5 mg	kalciumantagonista
Normodipine 10 mg tablettá	Richter	amlodipinum	10 mg	kalciumantagonista
Vercef 250 mg kapszula	Ranbaxy	cefaclorum	250 mg	baktériumellenes szer
Vercef 500 mg kapszula	Ranbaxy	cefaclorum	500 mg	baktériumellenes szer
Vercef 125 mg/5 ml granulátum szuszpenzióhoz	Ranbaxy	cefaclorum	125 mg/5 ml	baktériumellenes szer
Vercef 250 mg/5 ml granulátum szuszpenzióhoz	Ranbaxy	cefaclorum	250 mg/5 ml	baktériumellenes szer
Vercef MR retard filmtabletta	Ranbaxy	cefaclorum	375 mg	baktériumellenes szer
Huma-Diflunisal 250 mg filmtabletta	Humanpharma	diflunisalum	250 mg	fájdalomcsillapító szer
Huma-Diflunisal 500 mg filmtabletta	Humanpharma	diflunisalum	500 mg	fájdalomcsillapító szer
Metformin-Chinoin 850 mg filmtabletta	Chinoin	metforminium chloratum	850 mg	orális vércukorcsökkentő
Rodogyl filmtabletta	Rhone-Poulenc	spiramycinum metronidazolum	750 000 NE 125 mg	baktériumellenes szer
Aknefug oxid mild 3% gél	Wolff	benzoylium peroxydatum	3%	acneellenes szer
Aknefug oxid mild 5% gél	Wolff	benzoylium peroxydatum	5%	acneellenes szer
Aknefug oxid mild 10% gél	Wolff	benzoylium peroxydatum	10%	acneellenes szer
Proctosedyl végbélkenőcs	Hoechst-Marion- Roussel	cinchocainium chloratum hydrocortisonum micronisatum	5 mg/1 g 5 mg/1 g	lokális antihaemorrhoidum



Készítmény neve	Forg. hoz. engedély tulajdonosa	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	menyisége	
Proctosedyl végbélkúp	Hoechst-Marion-Roussel	cinchocainium chloratum hydrocortisonum micronisatum	5 mg/1 g 5 mg/1 g	lokális antihaemorrhicum
Ranitidin-Chinoin 150 mg filmtabletta	Chinoin	ranitidinum	150 mg	peptikus fekélyellenes szer
Ranitidin-Chinoin 300 mg filmtabletta	Chinoin	ranitidinum	300 mg	peptikus fekélyellenes szer
Ciprofloxacín-Bayer 250 mg filmtabletta	Bayer	ciprofloxacinum	250 mg	baktériumellenes szer
Ciprofloxacín-Bayer 500 mg filmtabletta	Bayer	ciprofloxacinum	500 mg	baktériumellenes szer
Berberil N szemcsepp	Mann	tetryzolinium chloratum	0,5 mg/1 ml	ödémcsökkentő, antiallergiás szemcsepp
Octostim 15 µg/ml injekció	Ferring	desmopressinium aceticum	0,015 mg	hormonkészítmény
Octostim 30 µg/ml injekció	Ferring	desmopressinium aceticum	0,030 mg	hormonkészítmény
Didronel tabletta	Procter and Gamble	etidronicum natricum	200 mg	csontbetegség gyógyszere
Arlevert tabletta	Henning	cinnarizinum dimenhydrinatum	20 mg 40 mg	szédüléellenes készítmény
Imigran 20 mg orrspray	Glaxo-Wellcome	sumatriptanum	20 mg/0,1 ml	migrénellenes készítmény
Fortovase 200 mg kapszula	Roche	saquinavir	200 mg	vírusellenes készítmény
Huma-Furantoin 50 mg kapszula	Humanpharma	nitrofurantoinum	50 mg	urológiai készítmény
Huma-Furantoin 100 mg kapszula	Humanpharma	nitrofurantoinum	100 mg	urológiai készítmény
Lipovenös 10% PLR infúzió, 100 ml	Fresenius	zsírok	–	parenterális táplálásra szolgáló készítmény
Lipovenös 10% PLR infúzió, 500 ml	Fresenius	zsírok	–	parenterális táplálásra szolgáló készítmény
Linola -H N hidrofíln krém	Wolff	prednisolonum	4 mg/1 g	bőrgyógyászati készítmény
Maxidex szuszpenziós szemcsepp	Alcon	dexamethasonum	1 mg/1 ml	gyulladásgátló szemészeti készítmény
Maxidex szemkenőcs	Alcon	dexamethasonum	1 mg/1 g	gyulladásgátló szemészeti készítmény
Calsynar 100 NE orrspray	Rhone-Poulenc	calcitoninum salmonis	100 NE/70 µl	kalcium-homeostasis
Calsynar 200 NE orrspray	Rhone-Poulenc	calcitoninum salmonis	200 NE/70 µl	kalcium-homeostasis

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével – az Egészségügyi Közlönyben történő kihirdetés után – kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáne OGYI Törzskönyvező Osztály  
(Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)



## HÍREK

A budapesti Szent Ferenc Kórház és Kardiológiai Alapítványa idén ötödik alkalommal Nemzetközi Kardiológiai Szemináriumot rendez november 11-12-én az Agro Hotelben.

A rendezvényt elsősorban családorvosoknak, belgyógyászoknak, valamint szakvizsga előtt álló fiatal kardiológus kollégáknak ajánljuk.

A programban elhangzó előadások érintik a kardiológia csaknem összes területét.

Az előadások angol nyelven hangzanak el, tolmácsszolgálat nélkül!

Az előadásokat ismert külföldi és hazai specialisták tartják.

A szeminárium ingyenes, a rendezők biztosítják a vidékiek és külföldiek részére a szállást.

Családorvosok a részvételért 5 credit pontot kapnak.

További információkért, valamint jelentkezési lapért kérjük, forduljanak a szervezőkhöz. Információ:

Sánta Ágnes Tel./fax: 06-28-414-234,

E-mail: SztFKorhKardalap.

www.matav.hu/uzlet/cardioseminar

Postacím: Sánta Ágnes Szent Ferenc Kórház 1021 Budapest, Széher út 71-73.

**Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Szakcsoport** tudományos ülése 1999. október 14-16.

Miskolc-Lillafüred (Hotel Palota).

Szervező: Semmelweis Kórház, Miskolc

Krónikus Belgyógyászati Osztály

Osztályvezető főorvos: Dr. Molnár Imre

I. Belgyógyászati Osztály

Osztályvezető főorvos: Dr. Újszászy László

II. Belgyógyászati és Haematológiai Osztály

Osztályvezető főorvos: Dr. Radványi Gáspár

A Szakcsoport elnöke:

Dr. Udvardy Miklós professzor

Információ és jelentkezés: Dr. Molnár

Imre, Semmelweis Kórház, Krónikus Bel-

gyógyászati Osztály, Miskolc 3529, Csabai kapu 9-11. (Postacím: Miskolc 3501, Pf. 187.)

Telefon: 06-46-36-33-33 (1130, 1133, 1142 mellék)

Telefax: 06-46-36-33-33/1130 mellék

06-46-36-26-40 Igazgatóság

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést elkészíti (50 000,- Ft). Karbantartással csak 30 000 Ft! Kérje ingyenes postai demoverzióinkat.

(1) 256-7076, (20) 9686-373, (1) 418-0270, (20) 9524-536.

XIII. ker. Csanády u. elején, 1 szoba + hall, 40 m<sup>2</sup>-es, teljesen felújított lakás orvosi rendelőnek kiadó. Tel.: 329-4433.

Tisztelettel meghívjuk Önt a **A Magyar Gyermeksebész Társaság Őszi Tudományos Ülése** és a **Heim Pál Gyermek-kórház Sebészeti Osztályának Jubileumi Ülése**.

Ideje: Budapest, 1999. december 3-4.

A Szervező Bizottság elnöke:

Prof. Dr. Tásnádi Géza

A rendezvény Internet elérése:

<http://www.pro-patiente.hu/md/soc/congress/0015/60/>

A szeptember hó folyamán kiküldésre kerülő, részletes információkat tartalmazó meghívó a technikai szervezőtől kérhető: E + L Kongresszus- és Kiállítás-szervező Kft., Várhegyi László ügyvezető igazgató, az Egészségügyi Kommunikációs Szakemberek Egyesületének főtítkára (1081 Budapest, Kiss József u. 4., 1364 Bp. 4., Pf. 354, Tel./Fax: 313-2027, E-mail: eplusl@mail.datanet.hu).

A **Magyar Infektológiai Társaság** soron következő kongresszusát 1999. október 7-9. között Debrecenben tartja.

A kongresszus fő témái:

- Modern klinikai mikrobiológiai módszerek a fertőző betegségek diagnosztikájában

- Behurcolható infekciós eredetű (trópusi) betegségek

- Nozokomiális infekciók

- Változások a HIV-infekciók kezelésében

- Újabb ismeretek a vírushepatitisek kezelésében

- Mycobaktérium-fertőzések

- Pneumoniák etiológiája

- Modern vakcinakezelés

Szeretettel várunk minden érdeklődőt a Munkácsy-trilógia városába.

Tudományos információ: Dr. Dalmi Lajos, Tel.: 52/511-853

Szervezés: New Instant Bt., Zsárik Judit, Tel.: 212-2232

Az Orvosi Hetilap 1999, 140, 1336. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (LXXXVII. sorozat) Pallos Ágnes dr. (Budapest), Kósa Judit dr. (Budapest) küldött helyes megfejtést. A szerencse Pallos Ágnes dr.-nak kedvezett. Szívvel gratulálunk, nyereményt postán küldjük el.

Rendelőnek ideális újlipótvárosi 2. sz., jó közl. lakás eladó. Tel.: 200-4842.

Fővárosi Önkormányzat Kamaraerdei Idősek Otthona (Budapest, Kamaraerdei út 16.) értékesítésre felajánl 1 db új állapotban lévő OXYCARD EKG-készüléket.

Érdeklődni: Liptai Istvánné főnővérnél lehet a 249-9760/129 melléken, munkanapokon.

Felújított ultrahangkészülékek, hordozható és állványos kivitelben 2-3 fejjel és nyomtatóval megrendelésre Németországból beszerezhetők. Információ: 06-1-394-4806

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **tapolcai Kórház-Rendelőintézet** orvos igazgatója pályázatot hirdet az alábbi orvosi állásokra:

Rendelőintézetben: *Belgyógyászati, ill. Kardiológiai szakrendelésre 1-1 fő szakorvos, valamint Ideggondozóba 1 fő ideg-elmegyógyász szakorvos részére.*

A pályázatokat a tapolcai Városi Kórház-Rendelőintézet orvos igazgatója címére kell benyújtani: Dr. Ézsely Ferenc orvos igazgató, 8300 Tapolca, Ady Endre u. 1-3.

**Reménysugár Habilitációs Intézet** (1223 Budapest XXII., Kápolna u. 3.) azonnal betölthető állást kínál *szakorvos (gyermekorvos, ideggyógyász)* részére.

Aktív állományú dolgozók jelentkezését várjuk.

Bérezés Kjt. alapján.

Pályázat benyújtását az Intézet titkárságára kérjük.

Érdeklődni telefonon a 226-8165-ös számon lehet.

A **mosonmagyaróvári Karolina Kórház-Rendelőintézet** kórházigazgatója pályázatot hirdet:

- a *Szülészet-Nőgyógyászati osztály osztályvezető főorvosi* állására,

- és *1 fő aneszteziológiai és intenzív terápiás szakorvosi állás* betöltésére.

Az orvosvezetői állás 1999. szeptember 1-jétől tölthető be.

Bérezés Kjt. szerint.

Lakáskérdés megbeszélés tárgya.

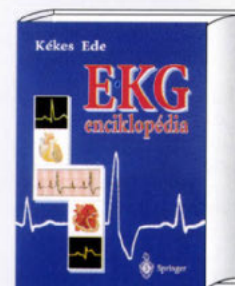
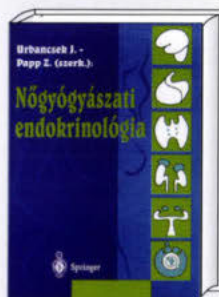
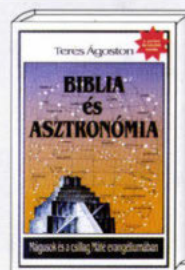
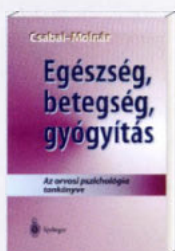
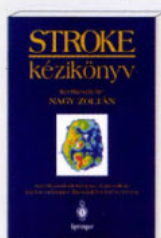
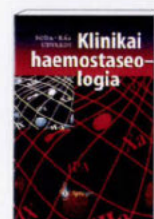
A szakorvosi állás azonnal betölthető.

Bérezés Kjt. szerint.

Érdeklődni dr. Vörös László kórházigazgatónál lehet a 96/215-435-ös telefonszámon, illetve személyesen.



# A Springer Orvosi Kiadó ajánlatából



Az Orvosi Hetilap előfizetői a könyveket 20%-os kedvezménnyel vásárolhatják meg a kiadónál.

1088 Budapest, Múzeum utca 9.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775, e-mail: [SpringerKiado@mail.matav.hu](mailto:SpringerKiado@mail.matav.hu)



# Megbízható hipnoszedatív hatás Jó izomrelaxáció Kitűnő lokális tolerálhatóság iv/im adagolás mellett



# Dormicum®

midazolam

a vízoldékony benzodiazepin injekció

az anesztéziában és intenzív terápiában

Gyors hatású, a szervezetből gyorsan kiürülő altatószer. Antikonvulzív, anxiolitikus, izomgörcsoldó tulajdonsággal is rendelkezik. Terápiás tartománya széles. A midazolam 95%-a kötődik plazmafehérjékhez. A kiválasztás felezési ideje 1,5–2,5 óra. **HATÓANYAG:** 5 mg midazolamum 1 ml vizes oldatban, 15 mg midazolamum 3 ml vizes oldatban. **JAVALLATOK:** műtét előtti premedikáció, narkózisbevezetés, narkózis fenntartása. **ELLENJAVALLATOK:** hatóanyaggal szembeni túlérzékenység, valamint a terhesség első trimesztere. **ADAGOLÁS:** im. iv. alkalmazásra. Az intravénás injekciót lassan kell beadni (narkózisbevezetésre körülbelül 2,5 mg-ot 10 sec alatt, bázis-szedáció esetén 1 mg-ot 10 sec alatt). **MŰTÉT ELŐTTI PREMEDIKÁCIÓ:** 1. **intravénás alkalmazás:** premedikáció: helyi érzéstelenítésben végzett beavatkozás esetén nyugtatásra 2,5 mg iv., 5–10 perccel a műtét előtt. Szükség esetén további 1 mg-os dózisokat lehet beadni. 2. **intramuszkuláris alkalmazás:** műtét előtt fájdalmat érző betegek esetén, a narkózis megkezdése előtt 30 perccel im. adva, önmagában, vagy antikolinerg szerekkel, esetleg analgetikumokkal kombinálva:  *felnőtt dózis:* 0,07–0,1 mg/ttkg im., *gyermekeknek:* 0,15–0,20 mg/ttkg im. E dózisokat 30 perccel a narkózis megkezdése előtt kell beadni. **NARKÓZIS BEVEZETÉSE:** 1. **intravénás alkalmazás:** indukáló szerként a dózis 10–15 mg iv. 2. **intramuszkuláris alkalmazás gyermekeknek:** ajánlott az altató és amnéziát kiváltó Dormicum® kombinációja ketaminnal (ataranalgésia). (Dormicum® 0,15–0,20 mg/ttkg im., ketamin 4–8 mg/ttkg im.) **NARKÓZIS FENNTARTÁSA:** **intravénás alkalmazás:** a megfelelő mélységű alvás fenntartásához további kis, iv. alkalmazott adagokra van szükség. **MELLÉKHATÁSOK:** a betegek általában jól tűrik. Az artériás vérnyomás, a pulzus és a légzés többnyire csak csekély mértékben változik. **GYÓGYSZERKÖLCÖNHATÁS:** óvatosan adható: neuroleptikumokkal, trankvillánsokkal, antidepresszánsokkal, hipnotikumokkal, analgetikumokkal. **FIGYELMEZTETÉS:** agyi organikus eltérés vagy keringési, légzési elégtelenségben szenvedő idősebb betegek esetében az adagját körültekintően kell meghatározni. Dormicum® alkalmazása – más gyógyszerekhez hasonlóan – a terhesség első három hónapjában ellenjavallt. Túladagolás esetén a Dormicum® hatását a benzodiazepin-antagonista Anexate® (flumazenil) felfüggeszti. **MEGJEGYZÉS:** Ⓢ járóbeteg-ellátásban nem rendelhető, kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetben (gondozóintézetben) alkalmazható. **CSOMAGOLÁS:** 10 db 1 ml-es amp. (5 mg), 5 db 3 ml-es amp. (15 mg). A készítményről részletes információ az "Útmutató a gyógyszerkészítmények rendelkezésre c. kiadvány pótlapján található." OGYI eng. száma: 3779/40/91.

Előállítja és forgalomba hozza:  
**EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.**  
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG., Basel  
licence alapján



További információval rendelkezésre áll:  
**EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.**

Termék osztály:  
Levél cím: 1475 Budapest 10. Pf. 100.  
Telefon: 260-2282. Telefax: 265-2192



# Orvosi Hetilap

295 Ft

30  
99

## Tennivalók az immun eredetű heparin indukált thrombocytopeniában

Udvardy Miklós dr., Boda Zoltán dr., Rák Kálmán dr.

1667

### EREDETI KÖZLEMÉNYEK

## A K-ras onkogén 12, 13 és 61 kodonjai mutációjának prognosztikus értéke colorectalis carcinomában

Pajkos Gábor dr., Kiss István dr., Sándor János dr.,  
Ember István dr., Kisházi Péter dr.

1673

### TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

## A ceftibuten hatékonysága légúti és húgyúti infekciók szekvenciális terápiájában

Székely Éva dr., Ludwig Endre dr.  
és a multicentrikus vizsgálati csoport résztvevői

1681

### KÍSÉRLETES KÖZLEMÉNYEK

## [<sup>11</sup>C] Vinpocetin agyi felvétele és metabolizmusa majomban: PET vizsgálatok

Gulyás Balázs dr., Halldin Christer dr., Karlsson Per dr., Chou Yuan-H. dr.,  
Swahn Carl-Gunnar dr., Bönöck Péter dr., Farde Lard dr.

1687

### HORUS

## Markusovszky Lajos ünnepség 1999

Fehér János dr.

1693

## Vesaliustól az elektronikus könyvtárig

Vasas Livia dr.

1695

### AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

1699

### FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

1703

### HALOTTAINK

1719

### HÍREK

1720

### PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

1720



Springer

Markusovszky Alapítvány





# TRI-REGOL®



## JÓ VÁLASZTÁS, MERT

- *alacsony hormontartalmú*
- *fázikus készítmény,*
- *megbízható kontraceptív hatás, valamint*
- *kiváló cikluskontroll jellemzi, és*
- *széles korbatár között alkalmazható.*

## JÓ VÁLASZTÁS, MIVEL

- *megújult – draszté formában,*
- *új, megváltozott csomagolásban kerül forgalomba: könnyen kezelhető szedési sorrend látható a bliszteren és gyógyszer-tartótok is található a dobozban.*

## JÓ VÁLASZTÁS, HISZEN

- *a gyártás kezdete óta közel 1 milliárd darab tabletta került forgalomba,*
- *Magyarországon a fogamzásgátlót szedő nők 40%-a használja és*
- *a Richter Gedeon Rt. a világ 27 országába exportálja.*



„A virágnak megtiltani nem lehet...”!



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.

Tel.: 431-4000

Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:

RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály

1103 Budapest, Gyömrői út 44.

Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449



# Hungarian Medical Journal

July 25., 1999. Volume 140. No. 30.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

## Clinical aspects of heparin induced thrombocytopenia

Udvardy, M., Boda, Z., Rák, K. 1667

### ORIGINAL ARTICLES

## Prognostic value of the presence of mutations at the codons 12, 13, 61 of K-ras oncogene in colorectal cancer

Pajkos, G., Kiss, I., Sándor, J., Ember, I., Kisházi, P. 1673

### THERAPEUTIC STUDIES

## Efficacy of ceftibuten in the step-down therapy of respiratory and urinary tract infections

Székely, É., Ludwig, E. and Multicenter Study Group 1681

### EXPERIMENTAL ARTICLES

## Cerebral uptake and metabolism of [<sup>11</sup>C] Vinpocetine in monkey: PET investigations

Gulyás, B., Halldin, Ch., Karlsson, P., Chou, Y-H., Swahn, C-G., Bönöck, P., Farde, L. 1687

### HORUS

## Lajos Markusovszky anniversary 1999

Fehér, J. 1693

## From Vesalius to the electronic library

Vasas, L. 1695

### HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL AT ONE TIME AND TODAY

1699

### FROM THE LITERATURE

1703

### IN MEMORIAM

1719

### NEWS

1720

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.  
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9.,  
telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó  
11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.  
Előfizetési díj egy évre 12 750,- Ft,  
félévre 6375,- Ft,  
negyedévre 3190,- Ft.  
Egyes szám ára 295,- Ft  
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

# Orvosi Hetilap

140. évfolyam 30. szám – 1999. július 25.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by

MARKUSOVSKY LAJOS  
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors

Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézané dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótónyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York–Budapest), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.  
Levél cím: Budapest, Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója

Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.

Levél cím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5770

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002





# Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőseget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztősegi feldolgozását.

**Kéziratok.** A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címdalt; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékelként.

Az oldalszámozást a címdaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címdalra sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és” —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjen oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törteként való megadását és a százalék érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

*Bajusz, S.*: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In *Proteinase action*. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

*Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai*: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. *J. Appl. Physiol.*, 1987, 63, 2015—2023.

*Rónai, P., Daubner, K.*: A Dixon műtétrel szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1982, 123, 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjen.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését indokolt esetben vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

**Kémiai nevek és rövidítések.** Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanev említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

**Ortográfia.** A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimológikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.



# Tennivalók az immun eredetű heparin indukált thrombocytopeniában

Udvardy Miklós dr., Boda Zoltán dr. és Rák Kálmán dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

A heparinkezelés klinikailag legfontosabb szövődménye az ún. immun típusú, életveszélyes vérzést okozó, s gyakran progresszív, artériás thrombosisal is társuló thrombocytopenia. Bár a szövődmény a kis molekulású heparin-készítmények alkalmazása mellett lényegesen ritkább, de az esetek kimenetele gyakorta változatlanul súlyos. Az első hazai közlés több mint húszéves. Az elmúlt években számos új felismerés született a heparin indukált thrombocytopenia pathomechanizmusával, az antitestek kötési tulajdonságaival, az aggregációt kiváltó vérlemezke felszíni receptorokkal, s általában a laboratóriumi diagnózissal kapcsolatosan, számos fontos kérdés azonban továbbra sem tekinthető megnyugtatóan megválaszoltnak. Ellentmondásos a heparin thrombocytopenia melletti – esetenként vitális indikáció alapján alkalmazott – antikoaguláns kezelés mikéntje is. Magyarországon különösen fontos a klinikai adatok ismerete, hisz a nemzetközi elvárásoknak is megnyugtatóan megfelelő standard diagnosztikus és terápiás eljárások nem állnak teljes mértékben rendelkezésünkre.

**Kulcsszavak:** heparin, thrombocytopenia, heparinoidok, hirudin

**Clinical aspects of heparin induced thrombocytopenia.** Heparin induced thrombocytopenia has remained the major complication of therapy or prophylaxis with heparin. Although low molecular weight heparins seem to confer much lesser chance to induce thrombocytopenia, the danger is still considerable, and the fatal outcome is not rare. A lot of new data have been published about the origin, binding, physicochemical properties of the antibodies, the responsive platelet membrane receptors, and laboratory diagnosis in particular, however, many issues are still unresolved. The anticoagulant treatment of cases, in which heparin induced thrombocytopenia is associated with progressive, frequently arterial thrombosis still needs great skills, experience and the use of new generation antithrombotic agents. This review summarizes briefly the internationally accepted standard diagnostic and therapeutic protocols with heparin induced thrombocytopenia.

**Key words:** heparin, thrombocytopenia, heparinoids, hirudin

## Bevezetés

A heparin indukált thrombocytopeniával (HIT) kapcsolatos első hazai közlés több mint húsz éve, e folyóirat hasábjain látott napvilágot (18). A hazai közlések száma nem nagy, s a klinikán, ahol az eredeti esetleírások születtek sem haladta meg 20 év alatt a bő tucatnyit a súlyosabb, felismert HIT esetek száma. Minden bizonnyal a jövőben még kevesebbet találkozzunk, hisz a szövődmény a kis molekulású heparinok (LMWH) alkalmazása mellett egyértelműen ritkább, de azért előfordul (14). A HIT gyakoriságát illetően a diagnózis és a definíció bizonytalanságai miatt máig sem egységesek az adatok, a prospektív felmérésekben a gyakoriság 2–5% között mozog, míg a retrospektív analízisekben legalább egy nagyságrenddel kisebb (1, 6, 14).

**Rövidítések:** aPTT = aktivált thromboplastinidő; AT = antithrombin (III); HIT = heparin indukált thrombocytopenia; H-PF4 = heparin-PF4 komplex, IL-8 = interleukin-8, LMWH = kis molekulású heparin; NAP-2 = neutrophil aktiváló faktor; PF4 = thrombocyta 4. Faktor; UFH = frakcionálatlan heparin

## Definíció

A HIT kifejezés ma azon esetekben használatos, amikor a thrombocytopenia általában a heparinkezelés 5.–15. napja között alakul ki, immun pathomechanizmusú, s gyakran súlyos vérzést, s esetleg ezzel egyidőben progresszív, nem egyszer artériás thrombosis is okoz (régebben ezt 2. típusú HIT-ként is említették): A HIT a heparin-kezelés leg-súlyosabb, legnagyobb fontosságú szövődménye. A korábban 1. típusú HIT-ként is emlegetett, a heparin adását követően néhány órán belül fellépő thrombocytopenia jelensége nagyon régóta ismert, nem feltétlenül antitestes mechanizmusú, csaknem mindig ártalmatlan, számottevő klinikai jelentősége általában nincs (9).

A ma is bizonytalan laboratóriumi diagnózis miatt a nemzetközi ajánlatok a HIT alapos gyanúját, ill. diagnózisát vetik fel vagy állapítják meg akkor, ha a heparin-kezelés elején normális thrombocytaszám abszolút értékben 100 000/μl alá esik vagy a kiindulási thrombocytaszám legalább 30%-kal csökken (1, 9, 13). Más ajánlatok 50%-ban és legalább két nap időtartamban határozzák meg a klinikailag feltétlen gyanús thrombocytaszám-csökkenés mértékét és idejét (20). Az esetek mintegy 20–50%-ában a HIT jelenséget thromboticus események is kísérik, melyek gyakran progresszívek, artériásak, nemegyszer fatálisak (21).



## Pathomechanizmus

A heparin-készítmény típusa és a HIT kapcsolatát illetően két egyértelmű adat áll rendelkezésre. A bovin eredetű frakcionálatlan heparin-készítményekkel kb. 4-szer gyakoribb a HIT előfordulása mint az egyéb eredetű UFH-készítményekkel (3). Az LMWH-k terápiás vagy profilaktikus alkalmazása mellett a HIT sokkal ritkább, talán ez az egyik legerősebb érv az LMWH választása mellett minden olyan indikációban amelyben az „evidence-based” szakmai alapokon jobb vagy legalább egyenértékű, mint az UFH (20) alkalmazása. Az LMWH-nál kisebb molekulásúlyú heparinoidok (Orgaran, Lomoparin stb.) is képesek azonban HIT-szerű thrombocytopenia kiváltására, sőt szövőányosan ugyan, de leírtak pontosan polisulfát (SP 54) melletti HIT mechanizmusú thrombocytopeniát is (8).

A HIT esetek valószínűleg minden esetben a heparin-kezelés mellett megjelenő neoantigén, neoantigének ellen termelődő antitestek okozta immunjelenség. Az említett antitest a thrombocytákhoz is kötődik, vérlemezkeaggregációt vált ki. Az *in vivo* intravascularis thrombocytáaggregáció okozza a consumptiós típusú thrombocytopeniát, s nyilvánvalóan szerepet játszik a thrombocytopenia melletti paradox, nagy mortalitású vénás vagy artériás, progresszív természetű thromboticus, occlusiv szövődmények kialakulásában is (1–3). Az antitestprodukciónál kiváltó neoantigén prototípusa a heparin-thrombocytá 4 faktor (PF4) komplex, melyhez leggyakrabban IgG típusú antitest FAB részével kötődik, Fc része pedig a thrombocytá membrán Fc receptorával (Fcγ<sub>2</sub>A) lép kölcsönhatásba, s e komplex képez térhálós szerkezetet, végső soron thrombocytáaggregátumot (1). Az esetek többségét képező, a fenti molekuláris mechanizmustól eltérő esetek is ismertek, így relatíve ritkán más immunglobulin izotípusok is kapcsolatba léphetnek a heparin-PF4 komplexummal. Neoantigénként nemcsak a PF4 szerepelhet, hanem más, többnyire rokon vagy vérlemezke eredetű fehérjék is (1, 14). Az esetek 5–10%-ában a neoantigén a heparin és az ún. C-X-C chemokin (két aminosavval, köztük egy másik aminosavval a család kémiai jellemzői) család más tagja, elsősorban az interleukin-8 (IL-8), ill. a neutrophilaktiváló peptid (NAP-2, 16).

A thrombocytá 4 faktor (PF4) a vérlemezkék alfa-granulumaiból származó fehérje, kb. 70 aminosavból tevődik össze, s tetramereket képez, utóbbiak molekulásúlya mintegy 30 kDa. A thrombocytáaktiváció során a PF4 tetramerek proteoglikánnal kötődve egymással újabb dimereket képezve jutnak a keringésbe. A keringésben a proteoglikán rész a PF4 multimerekről leválik, s a PF4 a sejtmembrán heparan-szulfátok révén kapcsolódik elsősorban az endotheliához, ill. erős affinitással kötődik az aktivált, de még intakt thrombocyták felszínéhez is. A PF4 biológiai hatásai nem pontosan ismertek, befolyásolja a haemostatist, az angiogenezist, a thrombocytaképzést és valószínűleg immunmodulátor tulajdonságú is (19). A thrombocytáaktiváció során szabadul fel az ugyancsak a vérlemezkék alfa-granulumaiból a jól ismert béta-thromboglobulin, amely katepszin emésztés után alakul át NAP-2-vé. A NAP-2 a neutrophileket aktiválja, ill. kötődik az IL-8 receptoraihoz is (1, 12).

A PF4 természetes tulajdonsága tehát a kötődés, reaktivitás a glikozaminoglikánokhoz, azok szulfatáltsága függvényében. A legerősebb a kötődés a frakcionálatlan heparin-

hoz, ehhez képest egyre gyengébb az LMWH-khoz, a pentosan polisulfáthoz, heparinoidokhoz, ill. a természetes heparan- és chondroitin-szulfáthoz (8). Érthető, hogy a heparinkezelés során Heparin-PF4 komplexek (H-PF4) képződnek, mely folyamat lényegében nem specifikus elektrosztatikus alapokon nyugszik: az erőteljesen elektronegatív heparinmolekula gyűrűszerűen körbefogja, s a PF4 tetramer konformációját megváltoztatja. Persze több nyitott kérdés marad még, köztük az, hogy mi indítja el egyes esetekben a H-PF4 ellenes antitestképzést, ill. mi az oka annak, hogy az antitestek megjelenése egyáltalán nem minden esetben idézi elő a HIT klinikai tüneteit, s magát a thrombocytopeniát? A komplex neoantigénként való megjelenéséhez valószínűleg bizonyos stoichiometicus feltételek keltenek, így kb. 27 E heparin/PF4-mg arány látszik *in vitro* a nagy molekulásúlyú komplex kialakulása szempontjából különösen kedvezőnek (10). A fenténél nagyobb vagy kisebb mennyiségű heparin nem kedvez a komplexek kialakulásának. A nagyobb adagú direkt intravénásan adott UFH e szempontból, legalábbis hipotetikusán nagyobb veszélyt jelent, mint a subcutan adott heparin. A keringő H-PF4 komplex megjelenéséhez viszonylag nagyobb eredendő PF4 koncentráció is szükségesnek látszik. Ez különösen akkor fordul elő, ha az *in vivo* thrombocytáaktiváció valamilyen oknál fogva eleve fokozott: pl. artériás betegségek, thromboticus folyamatok, gyulladás (15). A H-PF4 komplex endothel-, ill. vérlemezkéhez kötött volta is kedvez az antitestek reakció kialakulásának. A jelen felfogás szerint a H-PF4 antigén ellenes antitestek akkor válnak pathogenné, ha viszonylag nagy molekulásúlyú a H-PF4 komplex. Az antitest a Fab részével kötődik a keringő vagy vérlemezke felszínhez kötött komplexhez, s Fc részével a thrombocytá (Fcγ<sub>2</sub>A) Fc receptorához kapcsolódik (1, 5), s így jön létre a „thrombocytáaggregátum”.

A thrombocytá Fc receptorok denzitása, a vérlemezkék Fc receptor úton történő aktiválhatósága nagyon heterogén és individuális, bár valószínű, hogy azonos személyben viszonylagosan állandó tulajdonság. Ismert a thrombocytá Fc receptorok genetikai polymorphismusa is, bár ellentmondások a klinikai adatok a polymorphismus és a HIT kialakulására vonatkozó hajlam tekintetében (5). Az Fcγ<sub>2</sub>A receptorok számbeli, funkcionális és talán örökletes heterogenitása részben magyarázza, hogy a H-PF4 ellenes antitestek megjelenése klinikailag rendkívül eltérő jelentőségű lehet, egyes esetekben semmilyen tünetet nem okoz, máskor akár fatális kimenetelű HIT alakulhat ki.

A HIT esetek kis része, mintegy 10%-a azonban Fcγ<sub>2</sub>A receptor független úton következik be. Ilyenek az IgA, IgM izotípusú antitestek által kiváltott HIT történések. A pontos hatásmechanizmus nem ismert, a komplementaktivációnak, ill. az ún. HLA-típusú thrombocytá autoantitesteknek (ún. PLA rendszer) tulajdonítanak ez esetekben legtöbbször szerepet (4).

## Klinikai tünetek

A klinikus legfőbb feladata a HIT időbeli felismerése, ezért a korábban heparint nem kapó betegben, különösen ha a heparin adás 4–5 napnál hosszabb ideig tart a másnaponta végzett thrombocytaszám ellenőrzés kötelezően szükséges, s ilyen módon a gyanús esetek



felismerése megtörténik. Más a helyzet, ha a beteg kapott már heparint, mert ekkor az újabb alkalmazás során igen hamar, akár 24 óra elteltével HIT alakulhat ki. Hasonlóképp óvatosság indokolt abban az esetben, ha valakinek akár korábbi HIT kapcsán, akár egyéb célú felmérés részeként (még akkor is ha korábban sohasem kapott heparint!!) kimutatták, hogy H-PF4 ellenes antitest tesztje pozitív, e személyekben ugyanis ritkán, de ugyancsak igen korán alakulhat ki súlyos HIT tünetcsoport.

A HIT definíciójából adódnak a legfőbb diagnosztikus kritériumok, azaz maga a thrombocytopenia ténye, a 100 000/μl alatti abszolút értékű, ill. a kiindulási thrombocytaszámhoz képest kb. 30–50%-os thrombocytaszámcsökkenés legalább két napon át. A klinikai tünetek néha hiányoznak, máskor enyhék, gyakran azonban súlyosak. Az esetek mintegy 20–50%-ában azonban a vénás thromboemboliás betegség a thrombocytopenia és vérzés ellenére paradox progressziója észlelhető, s ennél valamivel ritkábban súlyos, nehezen befolyásolható artériás thrombosis is felléphet. A thrombosis pathomechanismusa tekintetében az intravasculáris thrombocytáaggregatio okozta occlusio látszik meghatározó fontosságúnak. A vérzéses tünetek is változatos súlyosságúak, thrombocytopeniás típusúak, gyakori a purpura, petechia, a bőrvérzés, fogíny- és orrvérzés, haematuria, de nem ritka a légyszív, hasfali, retroperitonealis haematoma. Ritka a súlyos tápcsatornai vérzés. A központi idegrendszer roncsoló állományvérzése gyakran halálos kimenetelű. A súlyos vérzéssel, ill. a progresszív thromboticus eseményekkel kísért HIT mortalitása ma is nagyon magas, legalább 20% (21).

A klinikus számára többféle ún. „score” rendszer is rendelkezésre áll (9), amely valószínűsíti vagy gyengíti a HIT diagnózist, gyanúját, valójában azonban e rendszerek azonban nem túl sok segítséget nyújtanak az individuális esetekben. Nagyobb a hajlam a bovin eredetű heparinoknál, az UFH-készítményeknél, különösen azok nagy adagú, több napon át magas plazmaszintet biztosító alkalmazásánál (1 E/ml körüli koncentrációk). Jóval kisebb a gyakoriság az LMWH-készítményeknél (20). Általában nagyobb a HIT kialakulásának veszélye idősokban, kiterjedt angiopathiában, előrehaladott, az artériás rendszert érintő betegségekben, a thrombocytá-hiperfunkcióval járó állapotokban, a gyulladásos betegségeket kísérő thromboticus események során, a traumatizált betegekben, a csont- és a motoros szívműtéteknél (1, 21). Utóbbi kategóriában a HIT gyakori, de rövid idejű, kevésbé súlyos eltérés, mert a komplex kezelés részeként a betegek nemcsak heparint, hanem thrombocytaműködés-gátlókat (aspirin, ticlopidin, disintegrin stb.) is kapnak (17).

A korai, nem specifikus alarmírozó vagy gyanúeltelő jelek ismerete tapasztalatunk szerint ugyancsak fontos (1, 9). A heparin adás (sc.) helyén kialakuló szokatlanul erős, esetleg necroticus reakció feltétlenül gyanút kelt (9). Fontos és korai jel a microhaematuria. Magunk néhányszor azt tapasztaltuk, hogy a HIT azokban jelentkezett gyakrabban, akik a szokásos UFH adagra nem reagálnak megfelelő a PTI és thrombinidő megnyúlással (nem megfelelő heparin AT kölcsönhatás, túl sok szabad heparin??). A HIT megjelenése előtt rövid, átmeneti – megtevesztő – thrombocytosis is felléphet, amelynek HIT előjelkénti értékelése különösen nehéz a műtétes esetekben (17).

A HIT diagnózist a laboratóriumi vizsgálatok megerősíthetik, klinikailag pedig alátámaszthatja az, ha a heparin elhagyása után a thrombocytaszám néhány nap alatt normálissá válik. A korábbi HIT esetében a heparin újradaadása későbbi thromboticus esemény során igen nagy valószínűséggel újabb HIT-et vált ki, még akkor is, ha időközben a laboratóriumi próbák közül egyik vagy másik negatívvá vált (1, 2, 3, 9, 21). Kétségtávol leírtak azonban olyan esetet is, amikor a HIT a második heparinadás során nem ismétlődött meg, ez azonban ritka és nem teszi megengedhetővé a heparinkezelés ismételtetését (3, 11, 22).

A HIT differenciáldiagnosztikája nem mindig egyszerű. A thromboticus betegség okozta consumptio, akut disszeminált intravasculáris coagulatio ugyancsak thrombocytopeniához vezet, az elkülönítés a haemostasis vizsgálatok eredményén alapul. A septicus állapotokban is hasonló mechanizmussal alakulhat ki, többnyire relatíve kevés tünetet okozó thrombocytopenia. A májbetegséget kísérő thrombocytopenia és a thrombosis miatti heparinkezelés amúgy is különleges elővigyázatosságot érdemel. Sajátos jelenség, de tény, hogy a HIT-ben észlelhető hasonló bőrcnecrosis és heparin indukált thrombosis igen ritkán ugyan, de HIT nélkül is kialakulhat (6).

## Laboratóriumi diagnosztika

*A HIT laboratóriumi diagnosztikájának mind ez idáig legfontosabb, legegységesebb alkalmazható eszköze maga a thrombocytaszámolás, amelyet módszereken minden heparin-alkalmazás előtt, majd a kezelés során másnaponta meg kell vizsgálni. A tartós profilaxis (pl. terhesség során) is ugyanúgy indokolt az elővigyázatosság, de az első 15 nap után elegendő három-négy hetenként vérelemzés-számlálást végezni (6). Korábban heparint kapó beteg esetében (vagy ha ismert a H-PF4 antitest pozitívitás) a thrombocytaszámot a heparinkezelés során (különösen a kezelés első napjaiban) naponta kell vagy érdemes ellenőrizni (1, 2, 9, 11).*

A HIT gyanút kellő mértékű thrombocytopenia észlelésekor el kell végezni a részletes „rutin” haemostasis vizsgálatokat, a disszeminált intravasculáris coagulatio lehetőségének minél biztosabb kizárására törekedve. Fontos a vesefunkciók, bilirubin, LDH aktivitás ellenőrzése is, a Moschcowitz- vagy haemolyticus uraemiás szindrómák elkülönítése céljából. A perifériás vérkenetben látható fragmentált vörösvérsejtek hiánya a HIT lehetőségét támogatja. HIT-ben a haemostasis panel általában megfelel a heparinkezelés mellett várhatónak, sőt nemegyszer az aPTT megnyúlás a vártól csekélyebb mértékű is lehet.

*A HIT gyanút gyorsan, látványosan és frappánsan erősíti meg a thrombocytá-aggregometriás vizsgálat (7). Ez esetben a jellemző eltérés könnyen kimutatható, a beteg thrombocytá dús plazmájához in vitro adott mintegy 0,5–1 E/ml végkoncentrációjú heparin (az a konkrét készítmény természetesen, amelyet a beteg kezelésére használtunk) jól értékelhető thrombocytá-aggregációt vált ki. A módszer lényegét, meggyőző*



## A HIT esetek kezelésének irányelvei

*Az elsődleges teendő a HIT diagnosztizálását követően a heparin alkalmazás azonnali abbahagyása, amelyet rendszeren mintegy 10 napon belül a vérlemezkeszám teljes normalizálódása követ, a thrombocytaszám emelkedése néhány napon belül megindul (1, 2, 3, 9, 21). A thrombocytapótlás általában kevésbé hatásos, indikációja nem egyértelmű, életveszélyes vérzéstől eltekintve talán inkább kerülendő, hisz fokozhatja az amúgyis meglevő paradox thrombosis veszélyt (13, 14). Logikus lenne az immunsuppressio gyógyszerrel (pl. steroid), nagy dózisú intravénás immunglobulinnal, ill. néhányan próbálkoztak plasmapheresissel is, de ezen eljárások hatékonysága, a hatás kialakulásának gyorsasága nem meggyőzően jobb, mint a heparin elhagyása utáni spontán thrombocytaszám-emelkedés. Felfogásunk és véleményünk szerint a beteg a későbbiekben sem kaphat heparint.*

Még nehezebb kérdés a HIT mellett tovább romló thromboticus események kezelése. Ha ez dominánsan a vénás thromboemboliás folyamat progressiójaként jelenik meg, úgy általában kumarin készítményt adnak, s az utóbbi hatásának kialakulásához szükséges időben (4–5 nap) az antikoaguláns hatást nem heparin típusú készítménnyel érik el (2, 21). Ma erre a standard ajánlat a hirudin (1, 14). Próbálkoztak korábban Ancroddal is, de több volt a vérzés, mint a hirudin mellett. Az antidotum a hirudin és az Ancrod esetében sem áll megnyugtatóan rendelkezésre. Ha a paradox thromboticus eseménysor az artériás rendszert kisebb mértékben érinti, úgy aspirin kiegészítés indokolt. Súlyosabb esetben (pl. a femoralis thrombosis) lokális vagy szisztémás thrombolysis is alkalmazható (21). Ha a HIT-et UFH váltotta ki, úgy a tapasztalatok szerint az LMWH-készítmények megfelelően érzékeny tesztben in vitro 100% keresztreaktivitást adnak, aggregometriás próbával kb. 30% a pozitivitás (22). Egyik jelenségnek sincs túlzott prediktív értéke, mert az UFH által kiváltott HIT esetek mintegy 20%-ában az LMWH mellett tovább folytatódik a pathológiás folyamat, s ez akkor is előfordul, ha az aggregometriás próba során az LMWH-s teszt negatív volt (9, 14). Nagy reményeket fűztek a heparinoidok (pl. Orgaran) alkalmazásához, de az esetek közel 10%-ában tovább folytatódik a HIT a készítmények adása mellett (1, 3).

A jövő szempontjából ígéretesnek látszanak e téren az új thrombocytaműködés-gátlók. A HIT ugyanis egyes szívsebészeti, ill. coronaria beavatkozások mellett egészen gyakran előfordul, de általában egyhe lefolyású és rövid tartalmú, amit a komplex antithromboticus kezeléssel (pl. heparin + aspirin + thrombocyt fibrinogen receptor blokkoló szer), ill. annak thrombocytaktiváció-gátló hatásával magyaráznak (1, 3, 17).

Mit tehetünk ma Magyarországon, ha a HIT mellett antikoaguláns kezelésre van szükség? Az optimum, a hirudin sajnos még nem hozzáférhető. Artériás esetben az aspirin adás indokoltnak gondolható. Próbálkozhatunk, ha nagyon szükséges prompt antikoaguláns hatás biztosítására az aggregometriás próbával keresztreakciót nem adó valamelyik másik heparin-készítménnyel, de tudnunk kell, hogy ez kényszermegoldás, s eltér a nemzetközi standardokban megfogalmazott irányelvektől. A súlyos esetekben a thrombolysis streptokinase révén biztosítható.

voltát illetően máig is hivatkozhatunk az első hazai közlésben leírtakra (18). További és fontos jellemző az, hogy a nagyobb (5–10 E/ml vagy a felett) heparin koncentráció mellett ugyanabban a betegben már nem következik be aggregáció (2, 9, 21). A HIT gyanú megerősítésének ez a rendkívül egyszerű, s egyben elegáns módszere azonban csak akkor használható jól, ha a thrombocytopenia nem nagyon súlyos fokú. 30 000/μl vagy az alatti vérlemezkeszám esetében ugyanis rendkívül nehéz vagy nem lehet thrombocytá dús plazmát készíteni. Ekkor az eddigiekben vázolt direkt aggregometria szerepét az indirekt vizsgálat veheti át. Ez esetben egészséges, normális thrombocytaszámú személy mosott thrombocytáit, a beteg plazmáját és exogen heparint kell összekeverni, s vizsgálni, bekövetkezik-e az aggregáció a direkt reakcióban leírtakhoz hasonlóan. A módszer jól használható, de fokozottan érzékeny a puffer rendszer ionerösségére, kalcium tartalmára, az inkubáció időtartamára, hőmérsékletére. További bizonytalanságot eredményez az, hogy a thrombocytá Fc-gamma-receptor stimulálásával kiváltható aggregáció nagyon individuális, eltérő mértékű, s ha a kontroll esetében ez a válaszkészség eleve csekély, úgy könnyen álnegatív eredményhez is juthatunk. Bármennyire egyszerű és gyors az aggregometria, s mindmáig a HIT gyanúban (különösen hazai körülményeink között) alapvető vizsgálat maradt, a fenti tényezők azt eredményezik, hogy a direkt és indirekt módszer együttes érzékenysége nem éri el a 80%-ot. Az álopozitív aggregometriás eredmény ritka (7, 9, 13). A C-14 serotonin felszabadulás mértékének mérése az aggregometriás próbához hasonló elveken alapul, a mérés technikája érthetően kvantitatívabb mint az aggregometria, de a két vizsgálat diagnosztikus értéke lényegesen nem különbözik (13). A módszerek további finomítását jelentik az in vitro heparin melletti thrombocytáaktiváció (pl. flow cytometriás technikájú – HIPA teszt, vagy ADP felszabadulás – lumi-aggregometria) mérése, de döntő előnyt egyik módszer sem nyújt (1, 9, 13). Újabb törekvés a heparin jelenlétében nagyobb mennyiségben keletkező thrombocytá mikropartikulum flow-cytometriás kimutatása, a módszer igen érzékeny, de érthető módon nem kellően specifikus (1, 9).

A legérzékenyebb próba a H-PF4 komplex ellenes antitestek ELISA technikájú mérése. A módszer valamennyi antitest izotípus kimutatására alkalmas (1, 9, 14). Természetesen nem lesz informatív azokban az esetekben, amelyekben a neoantigén nem a H-PF4 komplex, hanem pl. a NAP-2 vagy az IL-8. További gond, s nehezen értelmezhető észlelés az, hogy a H-PF4 ELISA pozitív heparin kezelték egy részében sohasem alakul ki HIT, sőt leírtak (főképp immun kórképekben) olyan eseteket is, akik ELISA-ja pozitív volt, pedig heparint sohasem kaptak (14). A H-PF4 ELISA ma tehát a klinikailag komoly HIT gyanú megerősítésére leginkább alkalmasnak tartott in vitro vizsgálat, a tünetmentes ELISA pozitivitás klinikai jelentősége azonban kérdéses, nem ismert (9). Kétségtelen azonban az is, hogy leírtak olyan instabil anginás eseteket, akik korábban nem kaptak heparint, de a H-PF4 antitest ELISA tesztjük pozitív volt, s az instabil angina kezelésére alkalmazott heparin 48 órán belül súlyos HIT kialakulását eredményezte (1).



## Prediktív vizsgálatok

Néhány centrum felvetette a H-PF4 antitest ELISA szűrési szükségességét heparinterápia vagy tartós profilaxis alkalmazása előtt vagy során. Mivel nem minden ELISA pozitív esetben alakul ki HIT, ill. nem minden HIT esetben pozitív az ELISA, a módszer rutinszerű alkalmazását ma sehol sem fogadták el (1,9).

## Következtetés

A HIT jelenségére 20 évvel ezelőtt hazánkban elsőként munkacsoportunk hívta fel a figyelmet (18). A pathogenesis tekintetében sok az új felismerés, de a HIT kialakulása, a megerősítő laboratóriumi próbák kérdése tekintetében számos részlet ma sem világos vagy akár enigmatikusnak tartható (1,6,9). A hazai lehetőségek a korszerű diagnosztika és a komplexebb esetek ellátása tekintetében nem érik el a nemzetközileg ajánlatoknak megfelelőt. E hiányosságok javításán közösen kell fáradozunk, s egyben előnyben kell részesítsük azokat a heparin-kezelési lehetőségeket (LMWH-készítmények, rövid tartalmú UFH-kezelés, a magas plazma UFH szintek lehető kerülése stb.) amelyek a HIT kialakulása szempontjából kisebb veszélyeket jelenthetnek (20).

**IRODALOM:** 1. Amiral, J., Marfaing-Koka, M., Poncz, M. és mtsa: The biological basis of immune heparin induced thrombocytopenia. *Platelets*, 1998, 9, 77–91. – 2. Aster, R. H.: Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1374–1376. – 3. Bick, R. L.: Heparin therapy and monitoring, guidelines and practice parameters for clinical and laboratory approaches. *Clin. Appl. Thromb./Hemost.* 2Suppl., 12–20. – 4. Brandt, J. T., Julius, C. J., Osborne, J. M. és mtsa: The mechanism of platelet aggregation induced by HLA related autoantibodies. *Thromb. Haemost.*, 1996, 676, 774–779. – 5. Burgess, J. K., Lindeman, R., Chesterman, C. R. és mtsa: Single aminoacid mutation of Fcγ receptor is associated with the development of HIT. *Br. J. Haematol.*, 1995, 91, 761–766. – 6.

Chong, B. H.: Heparin induced thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.*, 1995, 89, 431–439. – 7. Chong, B. H., Burgess, J., Ismail, F.: The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of HIT. *Thromb. Haemost.*, 1996, 69, 344–350. – 8. Denton, J., Lane, D. A., Thunberg, L. és mtsai: Binding of platelet factor 4 to heparin oligosaccharides. *Biochem. J.*, 1983, 209, 455–460. – 9. Greinacher, A.: Heparin induced thrombocytopenia. *Transfusion*, 1994, 34, 381–385. – 10. Greinacher, A., Michels, I., Kiefel, V. és mtsa: A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.*, 1991, 66, 734–736. – 11. Gruel, Y., Lang, M., Darnige, L. és mtsai: Fatal effect of reexposure to heparin after previous heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. *Lancet*, 1990, 336, 1077–1078. – 12. Horuk, R.: The IL-8 receptor family, from chemokines to malaria. *Immunol. Today*, 1994, 15, 169–174. – 13. Kelton, J. G., Sheridan, D., Santos, A. és mtsai: Heparin induced thrombocytopenia, laboratory diagnosis. *Blood*, 1988, 72, 925–930. – 14. Kelton, J. G., Warkentin, T. E.: Heparin induced thrombocytopenia, what the serologists have taught us. *J. Lab. Clin. Med.*, 1996, 128, 346–348. – 15. Reininger, C. B., Greinacher, A., Graf, J. és mtsai: Platelets of patients with peripheral arterial disease are hypersensitive to heparin. *Thromb. Res.*, 1996, 81, 641–649. – 16. Rucinski, B., Knight, L. C., Niewiarowski, S.: Clearance of human PF4 by the liver and kidney, its alteration by heparin. *Am. J. Physiol.*, 1986, 251, 800–807. – 17. Singer, R., Mannin, J. D., Bauer, T. L. és mtsai: Complications from HIT in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Chest*, 1993, 104, 1436–1440. – 18. Udvardy M., Boda Z., Rák K.: A heparin indukált thrombocytopeniáról. *Orv. Hetil.*, 1978, 119, 1607–1610. – 19. Visentin, G. P., Ford, S. E., Scott, J. P. és mtsa: Antibodies from patients with heparin induced thrombocytopenia are specific for PF4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93, 81–88. – 20. Walenga, J. M., Kozak, M. J., Lewis, B. E. és mtsa: Relative heparin induced thrombocytopenic potential of low molecular weight heparins and new antithrombotic agents. *Clin. Appl. Thromb./Hemost.*, 1996, 2Suppl., 21–27. – 21. Warkentin, T. E., Kelton, J. G.: A 14 year study of heparin induced thrombocytopenia. *Am. J. Med.*, 1996, 101, 502–507. – 22. Warkentin, T. E., Levine, M. N., Hirsh, J. és mtsai: Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1330–1335.

(Udvardy Miklós dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012)

## MEGÚJULVA!

A Springer Orvosi Kiadó Budapesten a korábban már megszokott orvosi szakkönyvesboltokon kívül, három saját árusítóhelyen is várja korábbi és leendő olvasóit. Szak- és ismeretterjesztő könyveink, az Orvosi Hetilap egyes számain kívül a jól bevált könyvvásárlási utalványait is árusítja és beváltja ezeken a helyeken.

Megrendelhető a kiadó készülő könyvei, a külföldi kiadók idegen nyelvű szakkönyvei és folyóiratai, valamint előfizethető az Orvosi Hetilap.

**Springer Böngésző:** VIII., Múzeum utca 9., fszt. (nyitva hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig).

**Springer Kuckó:** II., Kapás utca 22. (nyitva hétfőtől csütörtökig 8-tól 17 óráig, pénteken 8-tól 15 óráig).

**Springer Pávilon:** XII., Kútvölgyi út 4. (nyitva hétfőtől csütörtökig 10-től 15 óráig, pénteken 10-től 14 óráig)

Bővebb felvilágosításért forduljon a kiadó kereskedelmi osztályához!

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775, E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer





# EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatás Fejlesztési Alapítvány

Az EGIS Gyógyszergyár Rt. 1995-ben 50 Mft alaptőkével létrehozta az EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatás Fejlesztési Alapítványt. Az alapítvány létrehozásának célja, hogy a hazai klinikai farmakológiai kutatás-fejlesztést hozzásegítse infrastrukturális beruházásokhoz ill. eszközök beszerzéséhez.

Az eltelt három évben 226 pályázó kért közel 400 Mft értékben támogatást, melyből a kuratórium nemzetközileg is elismert szaktekintélyű tagjai 121 pályázót jutalmaztak, mintegy 54 Mft értékben. Az 1999. április 30-ra kiírt IV. pályázati felhívásra 43 tanulmány érkezett, mintegy 27 Mft értékben.

**A kuratórium testülete az 1999. szeptember 30-ig összegyűlt alapítványi kamatjövedelmet, októberi kifizetéssel a következő pályázóknak ítélte:**

Pályázó	Intézmény	Támogatás (Ft)
Dr. Ágoston Gabriella	HIETE Pszichiátriai Tanszék	200 000
Dr. Barát Erzsébet	Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Kórleltani Oszt.	300 000
Dr. Faludi Gábor	SOTE Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport	300 000
Prof. Dr. Farsang Csaba	Szent Imre Kórház I. sz. Belosztály, Klin. Farm. Részleg	450 000
Dr. Hardicsay Klára	Szekszárdi Bőr- és Nemibeteg gondozó	150 000
Dr. Hidvégi Tibor	Petz Aladár Megyei Kórház, Anyagcsere és Diabetológiai Belgyógyászati Osztály, Győr	200 000
Dr. Janka Zoltán	Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Pszichiátriai Klinika	220 000
Prof. Dr. Jermendy György	Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. sz. Belgyógyászati Osztály	350 000
Dr. Kaló Emil	Borsod-A. Z. Megyei Kórház I. sz. Belgyógyászati-Kardiológiai Osztály	330 000
Dr. Kármán Miklós	DRC Gyógyszervizsgáló Központ Kft., Balatonfüred	400 000
Dr. Kerényi Zsuzsa	Diabetes Gondozási Nemzeti Központ, Szent Imre Kórház, Önálló Diabetes Részleg	420 000
Dr. Kovács Gábor	MH Központi Honvéd Kórház, Általános Sebészeti Osztály	300 000
Dr. Környey Edith	OPNI XII. sz. Pszichiátria és Szenvédélybetegségek Osztálya	200 000
Prof. Dr. Nemesánszky Elemér	ORFI Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály	300 000
Dr. Németh Attila	Fővárosi Önkormányzat Nyíró Gyula Kórház II. sz. Pszichiátriai Osztály	300 000
Dr. Németh Éva	SOTE I. sz. Gyermekklinika	
Dr. Olajos Béláné és		300 000
Dr. Bagdy György	OPNI Farmakokinetikai Laboratórium	320 000
Dr. Pados Gyula	Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház IV. sz. Belgyógyászat	200 000
Dr. Pavlik Attila	Országos Sportegészségügyi Intézet, Sportsebészeti Osztály	200 000
Dr. Poór Ferenc	Karolina Kórház, Kardiológia, Mosonmagyaróvár	340 000
Dr. Rapi Judit	Bugát Pál Kórház II. sz. Belgyógyászat, Gyöngyös	300 000
Dr. Rihmer Zoltán	OPNI XIII. sz. Pszichiátriai oszt. és Kedélybetegségek Szakambulanciája	400 000
Dr. Róna Kálmán	HIETE I. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai-Farmakológiai Csoport	500 000
Dr. Sági Ilona	Borsod-A. Z. Megyei Kórház II. sz. Idegosztály, Miskolc	400 000
Dr. Somogyi Anikó	SOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika	400 000
Dr. Tihanyi László	Balatonfüred Állami Szívkórház, Agniológiai és Haemorheológiai Munkacsoport	400 000
Dr. Török László	Megyei Bőr- és Nemibeteg gondozó, Kecskemét	300 000

Az Alapítvány által megítélt támogatás csak a pályázatban megjelölt célra használható fel, más költségek nem finanszírozhatók. A céltámogatást nyert pályázóknak 1999. december 31-ig számlamásolattal kell igazolnia, hogy a támogatást a pályázatban megjelölt célra és a Klinikai Farmakológiai hálózat infrastrukturális feltételeinek javítására használják.

A kuratórium nevében:

Dr. Borvendég János  
Dr. Mandl József

Dr. Frenkl Róbert  
Dr. Blaskó Gábor

Dr. Magyar Kálmán  
Benkőné Dr. Márkus Sarolta



# A K-ras onkogén 12, 13 és 61 kodonjai mutációjának prognosztikus értéke colorectalis carcinomában

Pajkos Gábor dr., Kiss István dr.<sup>1</sup>, Sándor János dr.<sup>1</sup>, Ember István dr.<sup>1</sup>, Kisházi Péter dr.<sup>2</sup>

BM Központi Kórház és Intézményei, Budapest, II. Belgyógyászat-Onkológia (osztályvezető: Izsó József dr.)

Pécsi Orvostudományi Egyetem Humán Közegészségtani Intézet (igazgató: Ember István dr.)<sup>1</sup>

Szent Margit Kórház Pathológiai Osztály (osztályvezető: Kaszás Ilona dr.)<sup>2</sup>

A K-ras mutáció diagnosztikus és prognosztikus értéke colorectalis carcinomában a kiterjedt és intenzív vizsgálatok ellenére sem egyértelmű. Szerzők 88 beteg szövettani metszetében vizsgálták előfordulását a mutáns allél specifikus amplifikáció polimeráz láncreakció (MSA-PCR) technika alkalmazásával. Az átlagos életkor 61,9 év (27–80), férfi/nő arány 48/42, Dukes stádiumok: 43 B, 35 C, 10 D a diagnózis idején. Primer tumor: 52 colon, 36 rectum adenocarcinoma. A három *ras*-kodon egyikének mutációja 54 esetben volt kimutatható, leggyakrabban Dukes C stádiumban ( $p < 0,05$ ). A *ras*-pozitivitás Dukes B és C stádiumban szignifikánsan magasabb halálzási aránnyal társult ( $p < 0,01$ ). Dukes B stádiumban a K-ras negatív betegek esetében az átlagos túlélés és a betegség progressziójáig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt ( $p < 0,01$ ). A jobb colonfél tumoraiban magasabb a mutációk aránya, mint a bal colonfél ( $p < 0,02$ ), ill. a rectum carcinomáiban ( $p < 0,05$ ). Korcsoportok szerint vizsgálva 41–50 év között rectum carcinomában gyakoribb az eltérés ( $p < 0,01$ ). 51–60 év között férfiak között több a mutáció ( $p < 0,05$ ). Lokálrecidíva esetekre a 13 kodon mutációja jellemző ( $p < 0,05$ ). A *ras*-mutáció a daganat nagyfokú biológiai agresszivitásának jele, ez tükröződik magasabb előfordulási arányában Dukes C stádiumban, ill. azonos patológiai stádiumon belül a rövidebb túlélésben is. A proximális colonfélben gyakoribb mutációk magyarázatot jelenthetnek ezeknek a daganatoknak a rosszabb prognózisára. A K-ras mutáció ismerete a betegség prognózisában, az egyénre szabott kezelési lehetőségek alkalmazásában jelenthet segítséget a klinikus számára.

**Kulcsszavak:** colorectalis carcinoma, K-ras onkogén, MSA, PCR technika

**Prognostic value of the presence of mutations at the codons 12, 13, 61 of K-ras oncogene in colorectal cancer.** Despite of extensive and intensive investigations, the predictive and prognostic value of c-K-ras mutation is not unequivocal. There has been reported about investigation the occurrence of mutations in the 88 colorectal cancer patient's specimen using polymerase chain reaction. Age: 61,9 years (27–80), gender 8 male, 42 female. Dukes' stages: 43 at the B, 35 at C, 10 at D. Primary of tumour: 52 colon, 36 rectal adenocarcinoma. Mutation out of one of the three *ras*-codons was detectable in the 54 cases, more frequently at the stage Dukes' C ( $p < 0,05$ ). The *ras*-mutation concerned to more elevated death-rate in the stages Dukes' B and C ( $p < 0,01$ ). Mean survival time to progression was significantly longer at the stage Dukes' B if mutation had not been detected ( $p < 0,01$ ). The occurrence of the rate of genetic alteration was significantly more frequent at tumours of right-side colon, than left side ( $p < 0,02$ ) or rectum ( $p < 0,05$ ) one's. However, at the age of 41–50 years it was significantly more presented at the cases of rectal cancer ( $p < 0,01$ ). At the age of 51–60 years mutations were detected among men at higher rate ( $p < 0,05$ ). The cases of local recurrences concerned by mutation at the codon of 13 ( $p < 0,05$ ). Occurrence of *ras*-oncogene is the sign of extremely malignant potential of tumour. This fact manifested itself in the time to progression and mean survival time of patients at same clinical or pathological stage. The higher frequency of genetic alterations at the proximal colon may be the reason of more unfavourable prognosis of the disease localised to this site. Reconstructing the molecular events, the presence of *ras* mutation can serve as a basis for prognosis of the disease and permit of potentially individualised therapeutic intervention.

**Key words:** colorectal cancer, K-ras oncogene, MSA-, PCR-method

## Bevezetés

A colorectalis carcinoma a második vezető daganatos halálok a fejlett országokban, és e téren sajnos hazánk is „fejlett országnak” számít. Európában a férfiak között a második, nők között az első helyen állunk a vastagbélrák halálzási terén (14). A betegség mortalitása az USA-ban, a nyugat-európai országokban az eltelt egy évtizedben lassan, de biztosan csökkent, ellentétben a volt szocialista országokban és a fejlődő világban megfigyelhető tendenciával (12). A halálzás csökkenésének okai:

- A betegség molekuláris genetikai alapjairól szerzett ismereteink gyors bővülése.
- Hatásos adjuváns kezelés alkalmazása.
- A legszélesebb körben alkalmazott fluoropirimidin citosztatikumok biokémiai hatásmechanizmusának részletes tanulmányozása révén eredményesebb kemoterápiás protokollok.
- Új gyógyszerek alkalmazása.

A hagyományos hisztopatológiai feldolgozás során a viszonylag homológ szövettani képet mutató, azonos patológiai stádiumú colorectalis carcinoma-esetek kör-



X  
lefolyása eltérő. Egyes betegek a kuratív műtétet követően meggyógyulnak, míg másokat távoli áttét és/vagy lokális recidíva kialakulása miatt elveszítünk. A klinikai és hisztopatológiai jellemzők széles skálájának vizsgálata: a szöveti differenciáltság értékelése – „grading” –, fokozott mucintartalom, aneuploid tumorsejt-DNS nem ad egyértelmű választ a kórlefolrás ilyen fokú heterogenitására (10). Colorectalis adenomák és carcinomák genetikai vizsgálata során onkogének mutációja és amplifikációja (21), tumorszuppresszor gének amplifikációja vagy deletiója bizonyult felelős tényezőnek a daganatok iniciációja és progressziója terén (18).

A molekuláris genetikai vizsgálatok során először a FAP (familiaris adenomatosis polyposis) vagy APC (adenomatous polyposis coli) gén vált ismertté az 5q21–22 kromoszóma locuson (3). A FAP gén citogenetikai deletiója – a heterozygotaság elvesztése (loss of heterozygosity, LOH) az invazív colorectalis carcinomák kb. 20 %-ában jelentkezik (6). Az 5q21–22 gén recesszív válása az egyik legfontosabb lépés a vastagbélrák kialakulásában legyen az sporadikus vagy öröklődő forma (15). A carcinogenesis molekuláris genetikai folyamatában fokozatosan aktiválódnak az onkogének – *ras*-csoport –, ezt követik a17p kromoszómakaron és a 18q karon kialakuló deletiók és allélvesztések. A p53 gén deletiója következtében kialakuló mutáció a tumorszuppresszor gén inaktiválásához vezet. A p53 inaktiváció ritka a carcinoma kialakulását megelőzően, hasonlóan a 18q deletióhoz (10). A colorectalis carcinogenesis több lépcsős modelljében *Bos és munkatársai* (4) szerint az 5q21–22 locus változásai, a *ras*-mutációk, a DNS-hypermethyláció korai lépések, míg a 17p és 18q deletio és allélvesztés általában a későbbi stádiumban figyelhető meg. Az események sorrendje sporadikus és öröklött esetekben alapvetően hasonló. *Vogelstein és munkacsoportja* (21) megfigyelése szerint az 5, 17 és 18 kromoszómák allélvesztése fontos lépés a colorectalis carcinoma kialakulásában, de számos citogenetikai és molekuláris biológiai megfigyelés alapján több kromozómát érintő allélvesztést identifikáltak a kaszkád folyamat során. Jelen ismereteink szerint az adenoma-carcinoma átalakulás legalább nyolc lépcsőn keresztül zajlik. Az iniciáció, transzformáció és progresszió genetikai lépései 3 nagy kategóriába sorolhatók:

- predisponáló vagy szövetspecifikus genetikai változások
- malignus transzformációhoz kapcsolódó géntérések kialakulása
- daganatok progressziójához és metastasisok kialakulásához kötődő genetikai változások kialakulása

## Célkitűzés

A colorectalis carcinomák molekuláris genetikai hátterének felismerése az elmúlt évtized egyik legnagyobb jelentőségű orvosi felfedezése. A számos genetikai változás között a carcinogenesis egyik fontos lépése a 12p kromoszómára lokalizált *ras* mutáció kialakulása. A három *ras* gén, H-, K- és N-*ras* egyikének mutációja a 12, 13 vagy 61 kodonon annak aktív onkogénné válását eredményezi. A *ras*-gén mutációja megtalálható számos da-

ganat megannyi típusában, elsősorban a pancreas (90%), a colon (50%) és a tüdő (30%) adenocarcinomáiban, a pajzsmirigy daganataiban (50%) és myeloid leukaemiában (30%) (4).

A K-*ras* mutáció prediktív és prognosztikus értéke a kiterjedt és intenzív vizsgálatok ellenére sem teljesen egyértelmű. Az általunk kezelt colorectalis carcinomában szenvedő populáció körében megvizsgáltuk a mutáció kimutathatóságát és összefüggését a kor, a nem, a patológiai stádium, a primer tumor lokalizációja, a metastasisok és lokális recidíva kialakulása szempontjából. Arra kerestünk választ, hogy a K-*ras* pontmutáció meglete és a betegség prognózisa, kórlefolása között milyen kapcsolat mutatható ki. Vizsgáltuk a családi és egyéni anamnézisben szereplő colorectalis, uterus, emlő-, ovarium- és prostatadaganatok, colitis ulcerosa és a K-*ras* mutáció előfordulásának összefüggését is.

## Aanyag és módszer

88, colorectalis carcinomában szenvedő beteg műtéti reszekátumból készült, formaldehidben fixált, paraffinba ágyazott szövettani metszetekből nyert DNS-minta vizsgálatát végeztük. A preparátumokat utólag átvizsgáltuk és meghatároztuk a tumoros és tumormentes részeket. Ez utóbbi képezte a negatív kontrollt. A vastagbél daganatokban található K-*ras* pontmutáció leggyakrabban a 12, 13 és 61 kodon területére esik, ezért vizsgálatunkban nem az egész K-*ras* gént szekvenáltuk. Az *Ichii és munkatársai* által ismertetett, ún. „mutáns allél specifikus amplifikáció” (mutant allele specific amplification: MASA) módszert alkalmaztuk, mely alkalmas a fenti kodonok területére eső pontmutációk gyors és megbízható detektálására. Lényege olyan polimeráz láncreakció (PCR), amely három primer keverékét tartalmazza úgy összeállítva, hogy ezek az utolsó bázisban különbözzenek egymástól, és a kodon adott helyén lehetséges mutáns allélekkel legyenek komplementerek. Ha az illető bázis mutáns, akkor amplifikáció történik, ha nincs mutáció, akkor amplifikáció sem lesz, hiszen a „vad” típusú alléllal komplementer primer nincs a reakcióelegyen. Ezt a reakciót egymástól függetlenül más-más primerhármassal és a három kodon mindegyik bázisára el kellene végeznünk, ha az összes lehetséges mutációt meg akarjuk ismerni. Valójában ennél kevesebb amplifikációra van szükség, hiszen a genetikai kód természetéből következően bizonyos bázishármasok ugyanazt az aminosavat kódolják (általában a kodonok utolsó bázisai nem játszanak szerepet a kód alakításában), tehát egyes mutációk ún. „néma” mutációk lesznek. Ha arra is kíváncsiak vagyunk, hogy pontosan milyen mutációkról is van szó, akkor a reakciót a három primerrel külön-külön megismételhetjük. A PCR reakcióhoz szükséges primereket kereskedelmi forgalomban szereztük be (LKCB Kft. Budapest – Pharmacia, Uppsala).

Első lépésben a paraffinos blokkból készült metszetekből DNS-t izoláltunk az alábbiak szerint: öt metszetet Eppendorfer csőbe kapartunk le, majd 1 ml xilolt adtunk hozzá, és 30 percig szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd 5 percig 15 000 g-vel centrifugáltuk. A fenti két lépést megismételtük, majd a centrifugátumhoz 1 ml etanolt adtunk, és keverés után ismét 5 percig 15 000 g-vel centrifugáltuk. Az utóbbi két lépés után szárítás következett, majd az üledék szuszpendálása 100–200 µl emésztőpufferben [1 mM EDTA, 50 mM Tris-HCl (pH 8, 5), 0,5% TWEEN 20, 200 µg/ml Proteinase K]. Az elegyet 55 °C-on 3 óráig inkubáltuk, majd 95 °C-ra hevítettük 10 percig. 30 másodperces centrifugálás után a polimeráz láncreakcióhoz (PCR) a felülúszóból 2–10 µl-t használtunk. A PCR reakcióelegy: 20 µl esszterfogóban 5 µl templát DNS oldat (koncentrációjától függően 2–10 µl között változhat), 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Tris-HCl (pH 9,0), 0,1% Triton X-100, 2 µg/ml bovin szérum albumin, 4 × 0,2 mM dNTP, 0,5 U Taq DNS-polimeráz (PROMEG), 1–1 µM primer.



A reakcióhoz az alábbi primereket használtuk:  
 PPx: CTCATGAAAATGGTCAGAGAAACC – A 12 és 13  
 kodon mutációinak vizsgálataihoz, a PP1-PP4 sorozatú ellen-  
 oldali primerekkel:

PP1a: ACTTGTGGTAGTTGGAGCTC

PP1b: ACTTGTGGTAGTTGGAGCTT

PP1c: ACTTGTGGTAGTTGGAGCTA

PP2a: CTTGTGGTAGTTGGAGCTGC

PP2b: CTTGTGGTAGTTGGAGCTGT

PP2c: CTTGTGGTAGTTGGAGCTGA

PP3a: TGTGGTAGTTGGAGCTGGTC

PP3b: TGTGGTAGTTGGAGCTGGTT

PP3c: TGTGGTAGTTGGAGCTGGTA

PP4a: GTGGTAGTTGGAGCTGGTGC

PP4b: GTGGTAGTTGGAGCTGGTGT

PP4c: GTGGTAGTTGGAGCTGGTGA

PPy: ACTATAATTACTCCTTAATGTCAGC – A 61-es kodon  
 mutációinak vizsgálataihoz a PP5-PP6 sorozatú ellenoldali  
 primerekkel:

PP5a: TATTCTCGACACAGCAGGTG

PP5b: TATTCTCGACACAGCAGGTT

PP5c: TATTCTCGACACAGCAGGTA

PP6a: ATTCTCGACACAGCAGGTGC

PP6b: ATTCTCGACACAGCAGGTCC

PP6c: ATTCTCGACACAGCAGGTCT

A „MASA”-PCR körülményei:

30 sec. 95 °C,

120 sec. 59 °C (1, 2 sorozatú primerek), 60 °C (3 sorozatú  
 primerek), 61,5 °C (5 sorozatú primerek), 64 °C (4, 6 sorozatú  
 primerek)

120 sec. 70 °C

A PCR-generált DNS-t ethidium-bromid tartalmú 2%-os  
 agarose gél elektroforesis útján izoláltuk. Pozitív eredmény ese-  
 tén a folyamatot megismételtük 2 °C-kal magasabb reak-  
 cióhőmérséklet mellett (11).

A statisztikai analízis során a túlélést a Kaplan–Meier-mód-  
 szer alapján számoltuk, a különbséget logrank-tesztel hason-  
 lítottuk össze, az onkogén eltéréseket kétmintás t-próba és a  
 $\chi^2$ -próba Yates-féle korrekciója alapján számítottuk (1).

## Eredmények

A 88 beteg átlagos életkora 61,9 év (27–80 év) volt, a ne-  
 mek aránya 48 férfi és 42 nő. Dukes B stádiumban 42,  
 Dukes C stádiumban 36, Dukes D stádiumban 10 beteg  
 volt a műtét idején. A 10 metasztatikus esetből 9 izolált  
 májajátéknak bizonyult. A primer tumor lokalizációja  
 szerint 52 colon és 36 rectum carcinomás beteg mutá-  
 cióját vizsgáltuk. Colon carcinoma esetén 35-ben volt  
 kimutatható a három *ras* kodon valamelyikének mutá-  
 ciója, míg rectum carcinomában 22-ben, a különbség sta-  
 tistikailag nem szignifikáns. A jobb colonfél 22,  
 a bal colonfél 30, a rectum 36 esetben volt érintett.  
 A betegek nem, primer tumor lokalizációja és patológiai  
 stádium szerinti megoszlását az 1. táblázatban foglaltuk  
 össze. *K-ras* mutáció a vizsgált populációban 57 esetben  
 fordult elő (64,8%). A nemek szerinti pozitív/negatív  
 megoszlás: nőkben 24/16 (60%), férfiaknál 30/18  
 (51,7%), a különbség nem szignifikáns. Az egyes ko-  
 donok mutációjának nemek szerinti megoszlásában sem  
 észleltünk szignifikáns eltérést. Patológiai stádium és a  
 primer tumor lokalizációja szerint vizsgálva a férfi és női  
 populációt Dukes B stádiumban 20 nő között 10 esetben  
 volt kimutatható *ras*-mutáció, ez az arány férfiak között  
 13 pozitív és 9 negatív eset volt. Lokalizáció szerint nők  
 között egyaránt 5 *ras*-pozitív rectum és colon carcinoma  
 volt kimutatható, az egyes csoportok között statisztika-  
 ikailag értékelhető eltérés nem volt. Dukes C stádiumban

vizsgálva 16 nő között 14 esetben lehetett kimutatni  
*K-ras* mutációt, ebből 11 volt colon és három rectum car-  
 cinoma. A 20 férfit vizsgálva 13 pozitív leletben 8 colon és  
 5 rectum carcinoma szerepelt. Bár a pozitív esetek gyako-  
 risága különösen rectum carcinomák esetében szembe-  
 tűnő nemi különbséget mutat Dukes C stádiumban, ez a  
 különbség statisztikailag csak jelzett ( $p < 0,1$ ) (1. táblá-  
 zat).

1. táblázat: A *K-ras* mutációk megoszlása a nem, a primer tumor  
 lokalizációja és a patológiai stádium szerint

Nem	Lokalizáció	<i>ras</i> pozitív	<i>ras</i> negatív	Összes
Dukes B stádium				
Nő	colon	5	5	10
	rectum	6	4	10
	$\Sigma$	11	9	20
Férfi	colon	8	6	14
	rectum	5	3	8
	$\Sigma$	13	9	22
Dukes C stádium				
Nő	colon	11	2	13
	rectum	3	0	3
	$\Sigma$	14	2	16
Férfi	colon	8	2	10
	rectum	5	5	10
	$\Sigma$	13	7	20
Dukes D stádium				
Nő	colon	1	2	3
	rectum	0	1	1
	$\Sigma$	1	3	4
Férfi	colon	2	0	2
	rectum	3	1	4
	$\Sigma$	5	1	6
Nő		24	16	40
Férfi		30	18	48
Összes		54	34	88

A *K-ras* negatív esetek átlagos túlélése (MST) 21,2 hó-  
 nap volt (95% konfidencia intervallum, K. I.: 17,3–25,1  
 hónap), a *K-ras* pozitív eseteké 21 hónap (K. I.: 15,4–26,6  
 hónap), a különbség nem szignifikáns. A progresszióig  
 eltelt idő (TTP) kimutatható mutáció esetén 13,6 hónap  
 (K. I.: 10,5–16,7 hónap), ennek hiányában 14,2 hónap  
 (K. I.: 10,5–17,9 hónap), statisztikailag értékelhető  
 különbség nélkül. Patológiai stádiumok szerinti bontás-  
 ban vizsgálva Dukes B stádiumban *K-ras* negatív esetek-  
 ben az átlagos túlélés 31,5 hónap (K. I.: 23,4–39,2 hónap),  
*K-ras* pozitív esetekben 30,8 hónap (K. I.: 23,3–38,3 hó-  
 nap) volt, ez a különbség statisztikailag szignifikáns  
 ( $p < 0,05$ ). A progresszióig eltelt idő ugyanebben a beteg  
 csoportban 22 hónap (K. I.: 13,7–30,3 hónap) *K-ras*  
 negatív és 17,7 hónap volt (K. I.: 13,3–22,1 hónap) *K-ras*  
 pozitív esetekben, a különbség szignifikáns ( $p < 0,01$ ).  
 Dukes C stádiumban a *K-ras* pozitív betegek átlagos  
 túlélése 18,3 hónap (K. I.: 17,3–23,3 hónap) volt, szem-  
 ben a *K-ras* negatív esetekben észlelt 19,6 hónappal (K. I.:  
 14,1–25,1 hónap), a különbség statisztikailag nem szig-  
 nifikáns. A progresszióig eltelt idő 11,7 hónap (K. I.:  
 8,1–15,2 hónap) a *K-ras* negatív és 11,1 (K. I.: 8,1–14,3 hó-  
 nap) a *K-ras* pozitív Dukes C stádiumú betegek között,  
 a különbség itt sem szignifikáns. Dukes D stádiumban  
 ezeket az adatokat a kis betegszám miatt nem értékeltük  
 (2. táblázat).



2. táblázat: Az átlagos túlélés (MST), progresszióig eltelt idő (TTP), patológiai stádium és K-ras mutációk előfordulása

	ras negatív		ras pozitív	
	MST	TTP	MST	TTP
Dukes B	31,5 (K. I.: 23,4–39,2)	22 (K. I.: 13,7–30,3)	30,8 (K. I.: 23,3–38,3)	17,7 (K. I.: 13,3–22,1)
Dukes C	19,6 (K. I.: 14,1–25,1)	11,7 (K. I.: 8,1–15,2)	18,3 (K. I.: 17,3–23,3)	11,1 (K. I.: 8,1–14,3)
Átlag	21,2 (K. I.: 17,3–25,1)	14,2 (K. I.: 10,5–17,9)	21 (K. I.: 15,4–26,6)	13,6 (K. I.: 10,5–16,7)

K. I.: 95% konfidencia-intervallum

Dukes B stádiumban a K-ras mutáció pozitív esetek átlagos túlélése szignifikánsan rövidebb ( $p<0,05$ ), mint a negatív esetekben. A progresszióig eltelt idő is szignifikánsan ( $p<0,01$ ) hosszabb volt, ha K-ras mutáció nem volt kimutatható a tumorban. Dukes C és D stádiumban statisztikailag szignifikáns különbség sem a túlélésben sem a progresszióig eltelt időben nem volt igazolható.

A primer tumor lokalizációja szerinti különbség értékelésében a betegcsoportokat tovább vizsgáltuk aszerint, hogy a K-ras mutációt a jobb colonfélben (coecum, colon ascendens és transversum), a bal colonfélben (fl. lienalis, colon descendens, sigma) vagy a rectumban észleltük. A jobb colonfélben elhelyezkedő primer tumorok ( $n = 22$ ) között 16 esetben volt kimutatható mutáció. A bal colonfélben ( $n = 30$ ) 17 esetben lehetett mutációt igazolni és 13-ban nem. A különbség statisztikailag szignifikáns ( $p<0,02$ ). Rectum carcinomák között 22 preparátumban volt kimutatható a mutáció és 14-ben nem. A jobb colonfél mutáció gyakoriságával összehasonlítva a különbség szignifikáns ( $p<0,05$ ) (3. táblázat). A rectum és a bal colonfél K-ras mutációit összevetve az eltérés statisztikailag nem szignifikáns.

3. táblázat: A K-ras mutációk megoszlásának összehasonlítása a rectum és a colon jobb, illetve bal szakasza között

	Pozitív	Negatív	n
Jobb colon	16	6	22
Bal colon	17	13	30
Rectum	22	14	36
	$p<0,02$		

4. táblázat: A K-ras mutációk kimutathatósága és a halálozás összefüggése Dukes B és C stádiumban

	Pozitív	Negatív	Összes
Dukes C	27	9	36
Dukes B	24	18	42
C/B pozitív: p<0,05			
	Él	Meghalt	Összes
Dukes B stádium			
K-ras pozitív	12	12	24
K-ras negatív	14	4	18
	26	16	42
p<0,05			
Dukes C stádium			
K-ras pozitív	9	18	27
K-ras negatív	9	0	9
	18	18	36
p<0,02			

A patológiai stádiumok és a mutációk megoszlásában mutatkozó különbség – Dukes C stádium 27/9, Dukes B stádium 24/18 – statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ( $p<0,05$ ). A megfigyelés alatt a K-ras negatív Dukes B stádiumú betegcsoportban 4, a K-ras pozitív esetekben 12, szignifikánsan több beteget vesztettünk el ( $p<0,05$ ). A Dukes C stádiumú betegcsoportban 18 beteg halt meg, valamennyi K-ras pozitív volt, az összefüggés statisztikailag szignifikáns ( $p<0,01$ ) (4. táblázat).

5. táblázat: A K-ras mutációk megoszlása lokalizáció szerint a 41–50 éves, nemek szerint az 51–60 éves korosztályban

41–50 év	K-ras pozitív	K-ras negatív	n
Colon	3	2	5
Rectum	5	0	5
Fiatalabb életkorban (41–50 év) a rectum carcinomák mutáció gyakorisága szignifikánsan nagyobb ( $p<0,01$ )			
51–60 év	K-ras pozitív	K-ras negatív	n
Férfi	8	1	9
Nő	3	9	12
	11	10	21

Az 51–60 éves korosztályban férfiak között szignifikánsan gyakrabban észlelhető K-ras mutáció ( $p<0,05$ )

A K-ras mutációk gyakorisága korcsoportok szerint is változik. Vizsgált betegeink között 3 fő volt 40 év alatti, valamennyi esetben kimutatható volt a mutáció. A 41–50 év közötti korcsoportban 10 beteg között 5 colon carcinoma esetből 3-ban, az 5 rectum carcinoma közül valamennyiben kimutatható volt a mutáció, a különbség statisztikailag szignifikáns ( $p<0,01$ ). Patológiai stádium szerint a 3 Dukes C stádiumú esetben 2 volt ras-pozitív, Dukes B stádiumú esetekben minden megtalálható volt az eltérés. Az 51–60 éves korosztályban 9 férfi közül 8 esetben volt kimutatható K-ras mutáció, míg 12 nő esetéből csak 3-ban. A különbség szignifikáns ( $p<0,05$ ) (5. táblázat). Lokalizáció és klinikai stádium alapján – részben a kis esetszámú csoportok miatt – statisztikailag értékelhető különbség nem volt kimutatható. A 61–70 éves korosztályban 34 beteg között 23 férfi esetében 14, 11 nő esetében 6-ban lehetett mutációt kimutatni. A patológiai stádium-megoszlás során a 19 Dukes C stádiumú preparátumból 15-ben, a 10 Dukes B stádiumú



esetből 2-ben volt jelen a K-ras mutáció, a különbség szignifikáns ( $p<0,01$ ). Lokalizáció szerint csoportosítva az eseteket Dukes C stádiumú rectum carcinomákban szignifikánsan gyakoribb volt a mutáció, mint Dukes B stádiumban ( $p<0,01$ ) (6. táblázat). Colon carcinomák esetében nem volt statisztikailag igazolható különbség. A csoportban 5 Dukes D stádiumú beteg is volt, közülük 4 esetben nem volt kimutatható onkogén mutáció. A 71 év feletti 19 fős korosztályt vizsgálva 11 esetben lehetett K-ras mutációt kimutatni. A 7 nő között 6, a 12 férfi közül 5 esetben volt detektálható onkogéneltérés, a különbség nem szignifikáns. A patológiai stádiumok és a lokalizáció alapján sem volt statisztikailag kimutatható eltérés ebben a korcsoportban.

6. táblázat: A K-ras mutációk megoszlása patológiai stádiumok és lokalizáció szerint a 61–70 éves korosztályban

61–70 év	Pozitív	Negatív	n
Dukes B	2	8	10
Dukes C	15	4	19
Dukes D	1	4	5

A 61–70 év közötti korosztályban Dukes C stádiumban szignifikánsan gyakoribb valamely K-ras kodon mutációja ( $p<0,01$ )

Rectum	Pozitív	Negatív	n
Dukes B	0	3	3
Dukes C	8	3	11

Dukes C rectum carcinomákban a K-ras mutáció szignifikánsan gyakoribb, mint Dukes B stádiumban a 61–70 éves korosztályban ( $p<0,01$ )

A K-ras onkogén 12, 13 és 61 kodonjának előfordulása a vizsgált populációban jelentős különbségeket mutatott. Leggyakoribb, a meghatározások 34,9%-ában (29/83) a 13 kodon mutációja volt. Közel azonos szinten, 34,1%-ban (30/88), a 12 kodon, míg mindössze a meghatározások 21,5%-ában (17/79) volt a 61 kodon mutációja kimutatható. A *ras* gén heterogenitása miatt a többszörös meghatározásnak van prognosztikus értéke. 16 esetben kettő, három esetben mindhárom kodon mutációja kimutatható volt. Izolált májmetasztázis és a lokálrecidíva eseteket összehasonlítva ez utóbbi csoportban a 13 kodon mutáció szignifikánsan gyakoribb volt ( $p<0,05$ ) (7. táblázat).

7. táblázat: Májmetasztázisok és lokálrecidíva esetek K-ras mutációjának megoszlása az egyes kodonok szerint

	12 kodon		13 kodon		61 kodon	
	poz.	neg.	poz.	neg.	poz.	neg.
Májmetasztázis	5	4	3	6	4	4
Lokálrecidíva	10	3	9	4	3	9
	N. S.		$p<0,05$		N. S.	

Az anamnesztikus kockázati tényezők között colorectalis polypus, uterus, emlő, ovarium carcinoma, öt évnél régebben és más lokalizációban colorectalis carcinoma, colitis ulcerosa, a családi anamnézisben colorectalis carcinoma előfordulását vizsgáltuk. Tíz beteg előzményében szerepel colorectalis polypus, K-ras mutáció csak

három esetben volt jelen. Familiáris adenomatosus polyposisban szenvedő betegünk preparátumában mutáció nem volt kimutatható. Két beteg előzményében szerepelt 10, ill. 30 év óta ismert, jelenleg nem aktív colitis ulcerosa. Mutáció egyikükben volt igazolható. Az egyéni anamnézisben szereplő rosszindulatú daganatot figyelembe véve, a két, korábban colorectalis rák miatt kezelt beteg egyikében, éppúgy, mint korábban egy-egy ovarium-, méhtest-, és emlőrák miatt kezelt esetben a K-ras onkogén jelenléte kimutatható volt. Hét beteg családi anamnézisében szerepelt colorectalis carcinoma, közülük négyben volt onkogén eltérés igazolható. Egy betegünk Lynch II. szindrómában szenvedő család tagja, preparátumában kimutatható volt a 12 kodon mutációja.

Megbeszélés

A hagyományosan ismert hisztopatológiai és klinikai kockázati tényezők ismerete mellett az adott beteg és tumora molekuláris genetikai eltéréseinek vizsgálata a kórjóslat, prognózis megítélésének fontos és egyre nagyobb jelentőségű eleme. A K-ras onkogén család prognosztikus értékének, jelentőségének megítélése a kiterjedt és invazív kutatások ellenére még ma is ellentmondásos (7).

A *ras* géncsalád három funkcionális tagja, a H-, K- és N-ras egy nagymértékben azonos, 21 000 dalton molekulásúlyú fehérje szintézisét (p21) kódolják. A három *ras* gén valamelyikének pontmutációja eredményeként a fehérjeszintézis során aminosav-eltérés alakult ki a kritikus 12, 13 vagy 61 kodonon. A *ras*-proteinek funkcionális és strukturális jelentősége a G-proteinekkel együtt az adenil-cikláz szabályozása. A fiziológiás p21<sup>ras</sup> fehérjék a külső stimulusok átvitelében játszanak szerepet, leginkább a sejt differenciálódását elősegítő tényezők indukálása révén. Megfelelő inger hatására aktiválódnak, átvisszik a jelet az effektor molekulákra és ezt követően inaktiválódnak. A mutáns *ras*-fehérjék azonban elveszítik ezt az inaktiválódási képességüket, a növekedést és differenciálódást önállóan serkentik. Az intenzív kutatások ellenére, a *ras*-proteinek aktiválódását kiváltó jel, és a *ras*-proteinek jelátviteli kaszkádjában érintett fehérjék ma még nem ismertek. A *ras*-fehérjék nem kötődnek közvetlenül a sejtfelszíni növekedési faktor receptorokhoz, de központi szerepet játszanak számos növekedési és differenciálódási faktor kiváltódásában. A GTP (guanozin-trifoszfát) hidrolízisében szerepet játszó guanozin-trifoszfát aktiváló fehérje a *ras*-proteinek effektor domainjéhez kötődve szerepet játszik a *ras*ból leváló jel további átvitelében. A sejten belül GTP-áz aktivitás szükséges ahhoz, hogy a *ras*-fehérje inaktív formába kerüljön. A 12, 13 vagy 61 kodon egyetlen bázisának másikkal történő helyettesítése következtében a p21<sup>ras</sup> fehérjében aminosavcsere alakul ki és a *ras* gén onkogén-potenciálja aktiválódik. A mutáns fehérje folyamatos aktivitása következtében a jelátvitel anyagcsere-útja megváltozik és a sejt a klonális növekedés útjára lép (4).

A paraffinba ágyazott fixált szöveti mintákból DNS kivonása, amplifikációja és PCR technikával történő vizsgálata alapján lehetővé vált a mutációk előfordulása



és a klinikai, patológiai jellemzők összefüggéseinek elemzése (11). A vizsgált 88 szöveti mintában egy vagy több ras onkogén-mutáció viszonylag magas arányban, 64,8%-ban (57/88) volt kimutatható. A mutációk és a patológiai stádium közötti korreláció, szoros összefüggés arra utal, hogy a K-ras mutáció a daganatfejlődés középső fázisában játszik fontos szerepet. Bos (4) vizsgálataiban a mutáció alacsonyabb előfordulási arányát észlelte kis adenomákban. Az előrehaladott patológiai stádium és a K-ras mutációk gyakorisága összecseng ezzel a megfigyeléssel, bár Bajaj (2), Breivik (5), Dix (8), Oliani (17) és munkatársai vizsgálataiban a patológiai stádium és a mutáció gyakorisága között nem volt összefüggés. Azonos patológiai stádiumon belül a mutációk kimutathatósága és a túlélés közötti szoros kapcsolat arra utal, hogy a ras onkogén megjelenése a tumor nagyfokú biológiai agresszivitásának jele. A ras mutációt a malignus progresszió molekuláris genetikai markerének tarthatjuk. Az azonos patológiai stádiumon belül a halálozási arányban, a túlélésben mutatkozó statisztikailag szignifikáns különbség is arra utal, hogy a mutáns K-ras gén a fiziológiás szabályozás alól kikerülve kontrollálatlan és biológiailag rendkívül agresszív sejtprolifерációt indít el. Tanaka és munkatársai a K-ras mutáció, vascularis invasio, haematogen metasztázisok kialakulása, nyirokcsomó-progresszió, TNM stádium és a túlélés szoros összefüggését igazolták (18). Sporadikus colorectalis carcinomák 40–60%-ában írtak le szerzők ras mutációt, mely az adenoma-carcinoma átalakulás során viszonylag korai lépcsőnek tűnt (19). Állati daganatkísérletes modellben a ras gének mutáció-típusa a carcinogen ágenssel összefüggést mutatott, de humán vizsgálatok során ilyen összefüggést igazolni nem sikerült (4). Diétás tényezők, a vastagbél baktériumflórája és az epesavak összetétele, arányai a colorectalis carcinoma-incidenciával szorosan összefüggenek, ezért megalapozott az a feltevés, hogy a széklet összetevői között található azok a carcinogenek, melyek a daganatok fejlődése során megfigyelt mutációk kialakulását okozzák (22). A széklet összetétele függ a kortól, nemtől és az adott vastagbélszakasztól (20). Breivik és munkatársai a K-ras mutációk kor, nem, lokalizáció szerinti megoszlását igazolták tanulmányukban. A fiatalkori vastagbélrákok rosszabb prognóza és a mutáció-gyakoriság összefüggését írták le (5). Saját anyagunkban a kor és nem összefüggését a vizsgált mintákban a viszonylag fiatal, 51 és 60 év közötti korcsoportban sikerült egyértelműen igazolni. A nemek közti különbség a mutáció gyakoriságában elsősorban női populációban, fiatalabb életkorban, és rectum carcinoma esetén kifejezettebb. A nemi különbség idős korban nem nyilvánvaló, de a lokalizációbeli eltérés igen, ez összecseng Breivik és munkatársai adataival. Megfigyelésünk az egyik lehetséges magyarázata a fiatalkori colon és az időskori rectum carcinoma esetében megfigyelhető rosszabb prognózisnak.

Az egyes kodonok eltéréseinek vizsgálata során a 13 kodon mutációja és a lokális-regionális progresszió összefüggése vált nyilvánvalóvá. A korábbi vizsgálatok során ez a különbség az egyes kodonok között nem volt ismert. Finkelstein (10) és munkatársai közleményében a 12 kodon eltérései között az általunk is vizsgált „közös” K-ras 12 kodon volt a leggyakoribb és klinikailag leg-

inkább szignifikáns prognosztikus tényező. Kato és munkatársai a DCC kromoszóma allélvesztését és a K-ras 12 kodon hiányát találták prognosztikus értékűnek májmetasztázisok kialakulása szempontjából (13).

A lokalizáció és a K-ras eltérések összefüggése a ras onkogének és a colorectalis carcinoma patomechanizmusának szoros kapcsolatára utalnak. A hereditær nemopolyposisos colorectalis carcinoma – betegekben is gyakoribb a proximalis colon érintettsége, ami a genetikai predispozíció, a megfigyelt molekuláris genetikai történések összefüggése mellett szól. A colorectalis carcinoma patomechanizmusának vizsgálata során a széklet összetevőinek fontos szerepe igazolódott. A proximalis colonszakasz carcinogenesisében az intrinsic, genetikai és anyagcsere tényezőknek, az epesavaknak tulajdonítunk döntő szerepet (16), míg distalis lokalizáció esetén az intraluminalisan képződő carcinogenek, cocarcinogenek dominálnak, melyek az exogén, diétás tényezőkkel mutatnak szoros kapcsolatot (20). A colon nyálkahártyasejtjeiben az epesavak K-ras mutáció iniciálása révén válnak carcinogenné. A jobb colonszakasz elváltozása nőknél jóval gyakoribb. A női nemi hormonok befolyásolják az epesavak termelését, a béltartalom tranzitidejét. Az enterohepaticus körforgás változásai, a deoxycholsav és lithocholsav arányának megváltozása révén a K-ras mutációk és a proximalis colonszakaszra lokalizált carcinoma előfordulása szorosan összefügg (22).

Vizsgálatunkban a hagyományosan ismert prognosztikus tényezők mellett a molekuláris genetikai eltérések, a K-ras onkogén 12, 13 és 61 kodonjainak mutációja, a kor, nem, klinikai, patológiai stádium, a primer tumor lokalizációja és a betegek túlélési aránya, ideje között szoros összefüggést találtunk. Betegeink kezelésében a komplex oncotherápia valamennyi lehetőségének alkalmazása indokolt, hogy kedvezőtlen prognózisú betegségeket befolyásolni tudjuk. Különösen fontos a K-ras mutáció ismerete a Dukes B stádiumú colorectalis carcinomák esetén, amikor az adjuvans kezelés alkalmazása tekintetében kétség merülhet fel a klinikusban. Ezekben az esetekben az adjuvans chemotherapy vagy chemoradiotherápia feltétlenül indokolt. A molekuláris genetikai történések megismerése, összefüggéseik felderítése a carcinogenesis folyamatában részt vevő exogén és endogén, a betegség kimenetelét meghatározó tényezőkkel lehet az alapja a jövőbeni eredményesebb preventív és therapiás beavatkozásoknak.

**IRODALOM:** 1. Bailer, J. C., III., Mosteller, F. (eds.): Medical Uses of Statistics. Waltham, Massachusetts, NEJM Books, 1986. – 2. Bajaj, R., Agarwal, V., Neuberger, D. és mtsa: Prognostic implications of c-Ki-ras<sup>2</sup> (RAS) mutation in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil (5-FU) and interferon (IFN): an Eastern Oncology Group (ECOG) study. Proc Am. Soc. Clin. Oncol., 1996, 15, 210. – 3. Bodmer, W. F., Bailey, C., Bodmer, J. és mtsa: Localisation of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature, 1987, 328, 614–616. – 4. Bos, J. L.: Ras oncogenes in human cancer: A review. Cancer Res., 1989, 49, 4682–4689. – 5. Breivik, J., Meling, G. I., Spurkland, A. és mtsa: K-ras mutation in colorectal cancer. Relations to patient age, sex and tumour location. Br. J. Cancer, 1994, 69, 367–371. – 6. Bruce, W. R.: Recent hypotheses for the origin of colon cancer. Cancer Res., 1987, 47, 4237–4242. – 7. Cunningham, C., Dunlop, M. G.: Genetics of colorectal cancer. Br. Med. Bull., 1994, 50, 640–655. – 8. Dix, B. R., Robbins, P., Soong, R. és mtsa: The common molecular genetic alterations in Dukes' B



and C colorectal carcinomas are not short-term prognostic indicators of survival. *Int. J. Cancer.*, 1994, 59, 747–751. – 9. *Fearon, E. R., Hamilton, S. R., Vogelstein, B.*: Clonal analysis of human colorectal tumours. *Science*, 1987, 238, 193–196. – 10. *Finkelstein, S. D., Sayegh, R., Christensen, S. és mtsa*: Genotype classification of colorectal adenocarcinoma. *Cancer*, 1993, 71, 3827–3838. – 11. *Ichii, S., Takeda, S., Horii, A. és mtsa*: Detailed analysis of genetic alterations in colorectal tumours from patients with and without familial adenomatous polyposis (FAP). *Oncogene*, 1993, 8, 2399–2404. – 12. *Jessup, J. M., McGinnis, L. S., Steele, G. D. és mtsai*: The National Cancer Data Base Report on Colon Cancer: *Cancer*, 1996, 78, 918–926. – 13. *Kato, M., Ito, Y., Kobayashi, S. és mtsa*: Deletion of DCC and Ki-ras gene alterations in colorectal carcinoma tissue as prognostic markers for liver metastatic recurrence. *Cancer*, 1996, 77, 1729–1735. – 14. *Levi, F., La Vecchia, C., Lucchini, F. és mtsa*: Cancer mortality in Europe 1990–1992. *Eur. J. Cancer Prev.*, 1995, 5, 389–417. – 15. *Lindblom, A., Tannergard, P., Werelius, B. és mtsa*: Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polypoid colorectal cancer. *Nat. Genet.*, 1993, 5, 279–282. – 16.

*McMichael, Potter*: Host factors in carcinogenesis: Certain bile-acid metabolic profiles that selectively increase the risk of proximal colon cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1985, 75, 185–191. – 17. *Olani, C., Giaretti, W., Pujic, N. és mtsa*: DNA content and K-ras2 mutations in colorectal cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1995, 14, 212. – 18. *Tanaka, M., Omura, K., Watanabe, Y. és mtsa*: Prognostic factors of colorectal cancer: K-ras mutation, overexpression of the p53 protein, and cell proliferate activity. *J. Surg. Oncol.*, 1994, 57, 57–64. – 19. *Thomas, G.*: Advances in the genetics and molecular biology of colorectal tumours. *Curr. Opin. Oncol.*, 1994, 6, 406–412. – 20. *Trock, B., Lanza, E., Greenwald, P.*: Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: Critical review and metaanalysis of the epidemiological evidence. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82, 650–661. – 21. *Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R. és mtsa*: Genetic alterations during colorectal-tumour development. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319, 525–532. – 22. *Wait, R., Thompson, MB., Hill, MJ.*: Faecal steroids and colorectal cancer: Allo bile acids. *Br. J. Cancer*, 1985, 52, 445–446.

(Pajkos Gábor dr., Budapest, Pf. 23. 1406)

## Pályázati felhívás

Az Egészségügyi Minisztérium III. Egészségpolitikai Főosztálya, valamint a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet és a Magyar Kardiológusok Társasága, mint a közérdekű kötelezettségvállalás intézőbizottsága pályázatot hirdet,

**néhai Laping Miklósné**

által végrendeletileg megjelölt tőkeösszeg éves kamatának megfelelő pályázati díj elnyerésére.

A vagyoni egyévi kamatösszegéből 1999. évben azok az elméleti vagy gyakorlati munkát végző kardiológusok részesülhetnek, akik a myocardialis infarctus gyakoriságának csökkentésére irányuló alapkutatások, illetve más országokban már sikerrel alkalmazott eljárások bevezetése vagy megelőzési modell kipróbálása terén jelentős kardiológiai eredményt értek el.

Az 1999. évben kiadott pályadíj egyéni, vagy kutatócsoportok kardiológusai által közösen benyújtott pályamunkával nyerhető el.

A benyújtott pályázat max. 20 szabvány szerint gépelt oldalon tartalmazza az elvégzett vizsgálatok célját, az alkalmazott vizsgálati és értékelési módszereket, az elért kutatási eredményeket, – részadatokkal együtt.

A pályázatot 1999. október 15-ig kell a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet főigazgatójához (1450 Budapest, Pf.: 88. Haller u. 29.) benyújtani 3 példányban.

A kamatdíj odaítéléséről 3 tagú bizottság dönt:

- a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet főigazgatója,
- a Magyar Kardiológusok Társaságának elnöke és
- az Egészségügyi Minisztérium III. Egészségpolitikai Főosztályának vezetője.

A bizottság a pályadíjat feloszthatja több pályázó között is.

A döntéshez a bizottság mindhárom tagjának írásbani egyetértése szükséges.

Az eredmény kihirdetésére és a pénzjutalom vagy jutalmak átadására 1999. december első napjaiban kerülhet sor, ünnepélyes keretek között.



A világszínvonalú, folyamatos szakmai továbbképzés  
mellett elkötelezett, 10 éves  
**LITERATURA MEDICA KIADÓ**  
tevékenységi körének bővülése miatt  
**munkatársakat keres**  
a következő pozíciók betöltésére:

---

## SZAKFOLYÓIRAT-SZERKESZTŐ

---

Független szakértőkre támaszkodó (peer-review) szerkesztési rendszerben készülő orvosi folyóiratunk csapatába orvoskollégák jelentkezését várjuk. Pályázatához, kérjük, mellékeljen részletes önéletrajzot, és lehetőség szerint egy, már megjelent munkája fénymásolatát, a lap borítójával és impresszumával együtt.

---

## FORDÍTÓ

---

Angolból fordított, nagysikerű folyóirat-sorozatunkhoz orvosegyetemet végzett, tapasztalt fordítók jelentkezésére számítunk. Pályázata benyújtása után próbafordítást küldünk, amelynek sikeres teljesítése esetén tartós együttműködést ajánlunk. A legjobb munkatársaink közül kívánjuk Kiadónk **nyelvi lektorainak** körét bővíteni.

Olyan kollégák jelentkezését várjuk, akik tudnak és szeretnek csapatban dolgozni, van érzékük a szép magyar beszédhez, személyes fejlődésük érdekében igénylik a bírálatot. Ajánlatunk a pozíciók fő- vagy mellékállásban történő betöltésére egyaránt érvényes.

Versenyképes jövedelmet, szerteágazó és érdekes munkát kínálunk dinamikusan fejlődő, fiatal csapatunkban.

Jelentkezésüket dr. Bula Zoltán szakmai igazgató várja az alábbi címen:

Literatura Medica Kiadó  
1027 Budapest, Frankel Leó u. 11.  
1539 Budapest, Pf.: 603



Tel: 316-4556,  
Fax: 316-4598  
E-mail: litmed@elender.hu



# A ceftibuten hatékonysága légúti és húgyúti infekciók szekvenciális terápiájában

Székely Éva dr., Ludwig Endre dr. és a multicentrikus vizsgálati csoport résztvevői\*

Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor utcai Kórház, Budapest „A” Belgyógyászat  
(osztályvezető főorvos: Ludwig Endre dr.)

A szerzők multicentrikus, prospektív összehasonlító vizsgálatot végeztek azzal a céllal, hogy megállapítsák a ceftibuten szekvenciális terápiában való hatékonyságát és biztonságosságát húgyúti és légúti infekciók kezelésében. 152, 2. vagy 3. generációs parenterális cefalosporin terápiára szoruló beteget randomizációs lista alapján kezeltek parenterálisan a terápia (A csoport) befejezéséig, vagy megfelelő állapotjavulás esetén a 3–5. naptól napi 400 mg ceftibuten adására tértek át (B csoport). Azok a betegek, akiken a per os terápiára nem lehetett áttérni nem megfelelő állapot miatt, kiestek a vizsgálat értékeléséből. Összességében 131 értékelhető betegük volt. Az A csoportban 59 betegből 51 gyógyult klinikailag, a bakteriológiai eradikáció 54-ből 47 esetben következett be. A B csoport 72 betegéből 67 beteg gyógyult, és a kezelés végére a 66 kórokozóból 62 eradikálódott. A szekvenciális terápia költsége 44,3%-kal volt alacsonyabb, mint a parenterális kezelése. A ceftibutennek tulajdonítható mellékhatás nem jelentkezett. Az eredmények alapján, a kezdetben parenterális kezelést igénylő légúti és húgyúti infekciók esetén a ceftibutennel folytatott szekvenciális terápia hatékony, biztonságos és olcsóbb kezelési mód.

**Kulcsszavak:** szekvenciális terápia, ceftibuten, költség-hatékonyság

**Efficacy of ceftibuten in the step-down therapy of respiratory and urinary tract infections.** A prospective, comparative, multicentre trial was performed to study the efficacy and safety of ceftibuten in respiratory and complicated urinary tract infections. Patients (n = 152) requiring parenteral 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> generation cephalosporine therapy were randomly assigned to continue parenteral therapy (Group A) or to receive oral ceftibuten 400 mg, or 9 mg/kgbw/day (Group B) from the 3–5. days on. The patients, whose conditions have not improved significantly at day 3–5, were omitted from the study, so the number of evaluated patients was 131. In Group A, out of 59 patients 51 were clinically cured, the bacteriological eradication rate was 47/54. In Group B, out of 72 patients 67 were cured and 62 out of 66 pathogens were eradicated. The cost of step-down therapy was 44,3% less than the parenteral one. No adverse effect was observed that could surely be attributed to ceftibuten. According to these data, ceftibuten can be used in step-down therapy in respiratory and urinary tract infections requiring parenteral therapy at first and that offers a safe and less expensive therapeutic approach.

**Key words:** step-down therapy, ceftibuten, cost-effectiveness

## Bevezetés

A hatékony antibiotikum terápia egyik alapvető feltétele, hogy az antibiotikum megfelelő koncentrációban jusson el az infekció helyére. Az elmúlt évtizedben kifejlesztett és forgalomba került új, megfelelő antitibakteriális hatékonysággal rendelkező és jól felszívódó orális antibiotikumok lehetővé tették az infekciók egyre gyakoribb per os kezelését, a szekvenciális terápia alkalmazásának bevezetését. A szekvenciális terápia során (más elnevezésekkel „step down” vagy „switch” terápia) a megkezdett parenterális antibiotikum kezelést 2–3. nap után orális kezeléssel váltjuk fel. Ez a kezelési mód alacsonyabb költségekkel jár, kényelmesebb a beteg (és az ápolószemély-

zet) számára, csökkenti a mellékhatások előfordulását, és lehetővé teszi a kórházi ápolási idő megrövidítését. Az ily módon folytatott kezelésnek azonban feltétele, hogy a parenterális kezelés során a beteg általános állapota stabilizálódjon, az infekció tünetei javulást mutassanak, a beteg képes legyen a szájon keresztül gyógyszeresedésre, és megfelelőek legyenek az antibiotikum gastrointestinalis felszívódásának lehetőségei.

Az elmúlt években számos vizsgálat történt, melynek során a szekvenciális terápia hatékonyságát és költségkhatásait vizsgálták, elsősorban olyan gyógyszerek esetén, ahol az antibiotikum mind parenterális, mind orális formában elérhető (5, 6, 8, 9). Ezek a vizsgálatok igazolták, hogy a megfelelően indikált szekvenciális terápia költség-hatékonny kezelési mód.

A ceftibuten egy 3. generációs orális cefalosporin, mely kiváló aktivitású az aerob Gram-negatív baktériumok ellen, kivéve a *Pseudomonas aeruginosa*t és néhány más nem fermentáló Gram-negatív baktériumot. A Gram-pozitív baktériumok közül hatékony a *Streptococcus pyogenes* és a penicillin érzékeny *Streptococcus pneumoniae* törzsekkel szemben. A gyógyszer igen jól

\* A multicentrikus vizsgálati csoport résztvevői: Böszörményi-Nagy György dr. – HIETE Pulmonológiai Tanszék, Hamvas József dr. – Semmelweis OTE Urológiai Klinika, Károlyi Alice dr. – Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Kiss Tamás dr. – Bajcsy Zsilinszky Kórház Urológiai osztály, Naszák László dr. – Semmelweis OTE Gégészeti Klinika, Vásárhelyi Adrienne dr. – Péterfy S.u. Kórház Fül-orr-torok-gégészeti osztály



felszívódik a gyomor-bél rendszerből, az érzékeny baktériumok MIC értékét jóval meghaladó szérumszint és szöveti koncentrációkat biztosít.

A 2. és 3. generációs parenterális cefalosporinokat széles körben alkalmazzák légúti és húgyúti infekciók kezelésére. Tekintetbe véve az antibakteriális spektrumot, ezekben a kórképekben a ceftibuten megfelelő orális antibiotikumnak tűnt a parenterális cefalosporin terápia folytatásához szekvenciális kezelésben.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy megnézzük a ceftibuten hatékonyságát és biztonságosságát a szekvenciális terápiában, és összehasonlítsuk a végig parenterális cefalosporinnal folytatott kezelés és a szekvenciális terápia direkt költségeit.

## Beteganyag, módszer

Multicentrikus, prospektív, randomizált, összehasonlító, nyílt vizsgálatot szerveztünk hét centrumban. A centrumokban a betegek bevonása és kezelése azonos protokoll alapján zajlott. A vizsgálat elindulásához szükséges volt a protokoll, a beteg-tájékoztató és beleegyező nyilatkozat jóváhagyása a helyi kutatás-ethikai bizottságok által. A helyi Etikai Bizottságok engedélyét minden centrum kézhez kapta a vizsgálat megindítása előtt.

### Betegek

A vizsgálatba kórházban fekvő, enyhe, középsúlyos légúti vagy húgyúti infekcióban szenvedő, parenterális antibiotikum kezelésre szoruló betegek kerültek bevonásra az után, hogy kellő felvilágosítást kaptak és aláírták az önkéntességi nyilatkozatot. A betegeket infekciójuk alapján négy csoportba osztottuk: felső légúti infekció, krónikus bronchitis akut exacerbatio, pneumonia, húgyúti infekció. A diagnosztikus kritériumokat a protokoll rögzítette (1. táblázat). Krónikus bronchitis akut exacerbatioja esetén a beteg csak akkor volt besorolható, ha a Winnipeg kritériumok mindhárom tünete jelen volt. Húgyúti infekció esetén akut, nem komplikált pyelonephritisben, illetve komplikált húgyúti infekcióban szenvedő betegek kerülhettek a vizsgálatba.

Beválasztási kritériumok:

– 2. vagy 3. generációs parenterális cefalosporin kezelésre szoruló, enyhe, középsúlyos légúti vagy húgyúti infekció  
– bakteriológiai vizsgálatra alkalmas minta a kezelés megkezdése előtt

– a beteg, vagy jogi képviselője által aláírt beleegyezői nyilatkozat.

Kizárási kritériumok:

– ismert bétalaktám allergia  
– terhesség, szoptatás  
– beszűkült vesefunkció (szérumszint kreatinin >200 µmol/l) vagy károsodott májfunkció (transzaminázok >3× a normál érték felső határánál)

– neutropenia (granulocyták <1000/ml)  
– állandó hólyagkatéter  
– rosszindulatú alapbetegség  
– olyan alapbetegség vagy rossz általános állapot, mely az orális gyógyszereszedést eleve lehetetlenné teszi  
– a beteg nem megfelelő kooperációja.

### A kezelés menete

A betegek a vizsgálatba való beválasztás előtt részletes kivizsgáláson mentek keresztül, mely az anamnézisen és fizikális vizsgálaton kívül a légúti infekciók esetén magában foglalta a köpet Gram-festéses vizsgálatát és a mellkas röntgenfelvételt, húgyúti infekció esetén a pyuria kvantitatív vizsgálatát. Az antibiotikum kezelés megkezdése előtt mintavétel történt mikrobiológiai vizsgálatra. Az infekció súlyosságának (enyhe, középsúlyos), a beteg általános állapotának megítélése a kezelő orvos feladata volt.

1. táblázat: A légúti és húgyúti infekciók diagnosztikus kritériumai

Felső légúti infekció	– felső légúti infekció klinikai és fizikális jelei (akut, purulens otitis media, otomastoiditis, peritonsillaris tályog) – 37,5 °C-nál magasabb testhőmérséklet – tenyésztésre alkalmas légúti váladék
Krónikus bronchitis akut exacerbatio	– krónikus bronchitis akut exacerbatiojának Winnipeg kritériumok szerinti I. osztályba tartozó klinikai és fizikális jelei (növekvő mennyiségű, purulenssé váló köpet, fokozódó dyspnoe) – 37,5 °C-nál magasabb testhőmérséklet – mikrobiológiai vizsgálatra alkalmas köpet (Gram-festéssel: uralkodó baktériumflóra, több mint 25 fehérvérsejt és kevesebb, mint 10 laphámsejt látóterenként)
Pneumonia	– pneumonia klinikai és fizikális tünetei, melyet röntgen is igazol – 37,5 °C-nál magasabb testhőmérséklet – mikrobiológiai vizsgálatra alkalmas köpet
Húgyúti infekció	– felső húgyúti infekcióra utaló klinikai és fizikális jelek vagy komplikáló tényező jelenléte – 37,5 °C-nál magasabb testhőmérséklet – leukocyturia (>10 fehérvérsejt/µl) – bakteriuria (≥10 <sup>5</sup> csíraszám/ml)

A betegek számítógépgenerált randomizációs kód alapján kerültek a kezelés megkezdésekor az A vagy B csoportba. A kezdő parenterális cefalosporin (cefamandol, cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim), illetve az egyéb beavatkozás (műtét stb.) elvégzését a vizsgáló orvos saját belátása szerint választotta meg. Az A csoportba került betegek a terápia során végig parenterális kezelésben részesültek a szükségesnek tartott időtartamig. A B csoportba sorolt betegek a terápia 3–5. napjától per os ceftibuten kezelést kaptak (1 × 400 mg/nap). A protokoll szerint a per os kezelésre való áttérést a beteg állapotától kellett függővé tenni, ez a beteg életét vagy gyógyulási esélyeit nem veszélyeztethette. Ennek megfelelően parenterális kezeléssel lehetett folytatni a terápiát a B csoportban is, ha a 3–5. napon elvégzett vizsgálatok, illetve az addigra elkészült mikrobiológiai eredmények ezt szükségessé tették. Ezek a betegek az értékelhetetlen kategóriába kerültek.

A kezelés eredményességének megítéléséhez az antibiotikum adásának befejezésekor a kontroll vizsgálatokat (köpet, vizelet mikroszkópos és mikrobiológiai vizsgálata, szükség esetén mellkas-röntgen) elvégeztük.

A beteg demográfiai adatait, kórtörténetét, a fizikális, műszeres és mikrobiológiai vizsgálatok eredményeit, a naponta felhasznált antibiotikum mennyiségét, a kezelés eredményét egyedi adatlapokban rögzítettük.

### Értékelés

A kezelés eredményességének értékelését mind klinikai, mind bakteriológiai szempontból elvégeztük.

Klinikai értékelés:

– gyógyult: akut infekció tünetei megszűntek, a beteg panaszmentes  
– javult: az infekció tünetei számottevően javultak, de nem szűntek meg  
– kudarc: a beteg panaszai, az infekció klinikai tünetei változatlanul fennállnak



Bakteriológiai értékelés:  
 – eradikáció: az eredeti kórokozó nem mutatható ki  
 – perzisztálás: az eredeti kórokozó a kezelés közben és végén is kimutatható  
 – szuperinfekció: új patogén izolálása klinikai tünetek mellett, vagy a nélkül  
 – nem értékelhető: a kezelés megkezdése előtt vett mintából nem volt kimutatható kórokozó.

Tekintettel arra, hogy a vizsgálat két fázisban zajlott, a kezelés költségeinek kiszámításához az első fázisban a vizsgálat kezdési időpontjának megfelelően az 1996-os, a második fázisban az 1997-es kórházi gyógyszerárakat vettük figyelembe.

A statisztikai értékelés Student-féle két mintás t-próbával és  $\chi^2$  módszerrel történt.

## Eredmények

### A betegek demográfiai adatai és kezelés előtti jellemzői

A vizsgálatba 152 beteg került, ebből a kezelés eredményessége szempontjából 131 beteg volt értékelhető. Tizenhárom beteg az adatlap kitöltésének hiányossága, illetve a protokoll megsértése miatt nem volt értékelhető, míg 8 – a B csoportba randomizált – beteg esetében a kezelés hatékonyságát azért nem lehetett értékelni, mert általános állapotuk nem megfelelő javulása miatt nem lehetett áttérni per os gyógyszerelésre.

**2. táblázat:** A légúti infekcióban szenvedő betegek demográfiai adatai és a kitenyésztett kórokozók

		A csoport	B csoport
– Betegszám		34	41
	Férfi	19	21
	Nő	15	20
– Kor (év)			
	Szélsőérték	1–95	6–86
	Átlag	55,4	52,0
– Diagnózis			
	Felső légúti infekció	7	10
	Krónikus bronchitis akut exacerbatio	13	20
	Pneumonia	14	11
– Kitenyésztett kórokozók			
	Streptococcus pyogenes	2	4
	Streptococcus pneumoniae	7	5
	Haemophilus influenzae	10	11
	Moraxella catarrhalis	4	5
	Staphylococcus aureus		3
	Enterobacter spp.	2	2
	E. coli	2	
	Proteus mirabilis	1	1
	Proteus spp.		1
	Serratia spp.	1	
	Klebsiella oxytoca		1
	Klebsiella pneumoniae		2
	kórokozó nem tenyésztett	5	6

Az A csoportba (végig parenterális cefalosporin kezelés) összesen 59, a B csoportba (parenterális cefalosporin után per os ceftibutennel folytatott kezelés) 72 értékelhető beteg volt. A betegek demográfiai adatait a légúti és húgyúti infekciók diagnózisa szerinti megosztásban, a kitenyésztett kórokozókat a 2. és 3. táblázat mutatja.

**3. táblázat:** A húgyúti infekcióban szenvedő betegek demográfiai adatai és a kitenyésztett kórokozók

		A csoport	B csoport
– Betegszám		25	31
	Férfi	5	2
	Nő	20	29
– Kor (év)			
	Szélsőérték	20–81	18–79
	Átlag	54,7	44,7
– Diagnózis			
	akut nem komplikált pyelonephritis	7	12
	komplikált húgyúti infekció	18	19
– Kitenyésztett kórokozók			
	E. coli	12	20
	Enterobacter cloacae	1	2
	Enterobacter spp.	1	1
	Proteus mirabilis	6	2
	Proteus vulgaris	1	2
	Staphylococcus aureus		1
	Pseudomonas aeruginosa	2	3
	Citrobacter spp.	1	
	Klebsiella spp.	1	

### Klinikai és bakteriológiai eredmények

A klinikai eredmények mindkét csoportban igen jók voltak (4., 5. táblázat). Légúti infekciók esetén a gyógyulási arány az A csoportban 79%, a B csoportban 90% volt. Klinikai kudarc mindössze 1 esetben, az A csoportban volt, egy pneumoniás betegnél, ahol kórokozót nem sikerült kimutatnunk. A húgyúti infekciók esetén a gyógyulási arány 96%, illetve 97% volt. A bakteriológiai eredmények a klinikai eredményekhez hasonlóan igen jók voltak. A légúti infekciók esetén az A csoportban 79%-ban, a B csoportban 83%-ban volt a kórokozó eradikációja kimutatható, míg a húgyúti fertőzésekben 80%-os, illetve 90%-os volt ez az arány. Sem diagnózisok szerinti megosztásban, sem összesítve az A és B csoport klinikai és bakteriológiai eredményei között szignifikáns különbség nem volt kimutatható.

A ceftibuten kezelés során, a B csoportba tartozó 72 beteg mellékhatást nem észleltünk.

### A kezelés költsége

Az antibiotikum terápia költségként jelen esetben csak a gyógyszerek árával számoltunk. Az egy beteg kezelésére számított átlagárakat hasonlítottuk össze a két kezelési csoportban (6. táblázat). A B csoport terápiás költsége átlagosan 44,3%-kal volt alacsonyabb az A csoportnál, egy beteg esetén 11 093 Ft a parenterális kezelésnél számított 20 839 Ft-tal szemben. Az átlagosan egy betegre eső kezelési költség tekintetében a két csoport között a különbség szignifikánsnak bizonyult ( $p < 0,01$ ).

## Megbeszélés

A kórházi gyakorlatban általánosan elfogadott, hogy az infekciók kezelésében a gyorsan és biztosan terápiás szintet biztosító parenterális antibiotikum adagolás a célszerű. Különösen igaz ez csecsemőknél, idős, elesett



4. táblázat: Az infekciók megoszlása és a klinikai eredmények

	A csoport				B csoport			
	n	gyógyult	javult	kudarc	n	gyógyult	javult	kudarc
Felső légúti infekció	7	7			10	10		
Krónikus bronchitis akut exacerbatio	13	10	3		20	17	3	
Pneumonia	14	10	3	1	11	10	1	
Légúti infekciók összesen	34	27	6	1	41	37	4	
Húgyúti infekciók összesen	25	24	1		31	30	1	
Összesen (%)	59	51 (86)	7 (12)	1 (2)	72	67 (93)	5 (7)	

5. táblázat: Bakteriológiai eredmények diagnózis szerinti megosztásban

	A csoport					B csoport				
	n	gyógyult	perzisztálás	szuper-infekció	nem értékelhető	n	gyógyult	perzisztálás	szuper-infekció	nem értékelhető
Felső légúti infekció	7	7				10	9			
Krónikus bronchitis akut exacerbatio	13	10		2	1	20	17	1		2
Pneumonia	14	10			4	11	7			4
Légúti infekciók összesen	34	27		2	5	41	34	1		6
Húgyúti infekciók összesen	25	20	3	2		31	28	1	2	
Összesen (%)	59	47 (80)	3 (5)	4 (7)	5 (8)	72	62 (86)	2 (3)	2 (3)	6 (8)

6. táblázat: Az antibiotikum kezelés költsége\*

	A csoport	B csoport
Egy beteg átlagos kezelési költsége (Ft)	20 839 (100%)	11 093 (55,7%)**

\* a mindenkor kórházi gyógyszerárakat figyelembe véve

\*\* költség az A csoporthoz viszonyítva

állapotú betegeknek, vagy olyan esetben, ha a beteg egyéb okokból (hányinger, hányás, zavartság) gyógyszer bevitelére képtelen. Éveken keresztül ezt a gyakorlatot támasztotta alá, hogy igen kis számban voltak az olyan orális antibiotikumok, amelyek farmakokinetikai tulajdonságai biztosították volna, hogy szájon keresztül szedve, tolerálható dózisban megfelelő koncentrációt tudjanak elérni az infekció helyén.

Az elmúlt néhány évben számos olyan tényező merült fel, ami szükségessé és lehetővé tette az orális antibiotikum terápia hatékonyságának újraértékelését (7). Ezek közé tartozik a kiváló felszívódást (magas biológiai elérhetőség) mutató orális antibiotikumok számának növekedése, az elhúzódó parenterális gyógyszeradagolás hátrányainak jobb megismerése, az ezekkel való nagyobb törődés (phlebitis, katéter-infekció, túlzott folyadékbevitel stb.) és az orvosokra egyre erősebben nehezedő gazdasági nyomás, mely arra irányul, hogy a betegeket a lehető „legköltséghatékonyabb” kezelési módban részesítsék (1).

A parenterális terápiáról orális gyógyszerelésre történő váltás – a szekvenciális terápia – nemcsak a gyógyulóban lévő beteg nagyobb mozgásszabadságát teszi lehetővé, de megóvja a parenterális gyógyszerelés mellékhatásaitól, rövidítheti a kórházi tartózkodás idejét, kevesebb asszisztensi, nővéri munkával jár, csökken a hulladék mennyisége is. Így, a beteg komfortérzetének ja-

vítása mellett a szekvenciális gyógyszerterápia jelentős indirekt költségmegtakarítással jár, amellett, hogy az orális gyógyszerek mindig olcsóbbak, tehát a direkt költségek is alacsonyabbak. Mindezek a megfontolások vezettek ahhoz, hogy a mindennapi kórházi gyakorlatban egyre elterjedtebben alkalmazzák a szekvenciális terápiát.

A ceftibuten egy 3. generációs orális cefalosporin, melynek igen kedvező farmakokinetikai tulajdonságai és széles antibakteriális spektruma van. Igen jól szívódik fel a gastrointestinalis traktusból, biológiai elérhetősége 70–95%. Egyszeri 400 mg bevétele után ezzel olyan magas szérumszint alakul ki (kb. 18 mg/l), amely sokszorosan felülmúlja az érzékeny baktériumok MIC értékeit. Kiürülése a szervezetből a többi orális bétalaktám antibiotikuméhoz képest viszonylag lassú (felezési ideje 2–2,8 óra). Mindezek a kinetikai tulajdonságok teszik lehetővé a napi egyszeri dózizsot, amely a beteg számára igen kényelmes, a gyógyszer bevitelének compliance-ét növeli.

A ceftibuten igen ellenálló a különböző Gram-negatív baktériumok által termelt béta-laktamáz enzimekkel szemben. Spektrumuk a Gram-negatív baktériumok tekintetében a 2. generációs cefalosporinokénál szélesebb, a 3. generációs parenterálisokéval csaknem megegyező (kivéve *Pseudomonas aeruginosa*, melyre nem hat), sőt a szélesített spektrumú béta-laktamázokkal szembeni ellenálló képessége miatt hatékony lehet akkor is, amikor a 3. generációs parenterális készítményekre a kórokozó rezisztens. A Gram-pozitív kórokozók közül a *Streptococcus pyogenes*, a C, F és G csoportú streptococcusok, a penicillin-érzékeny *Streptococcus pneumoniae* érzékenyek a ceftibutennel szemben. Eltérően a 2. és 3. generációs cefalosporinoktól a staphylococcusok, *Streptococcus agalactiae* és a penicillin-rezisztens *Streptococcus pneumoniae* törzsek rezisztensek (10).

A légúti és húgyúti infekciók leggyakoribb kórokozóival szembeni antibakteriális spektrum, a magas biológiai hasznosíthatóság felvetették annak lehetőségét, hogy a ceftibuten ezekben a kórképekben, parenterális 2. vagy 3. generációs cefalosporin adása után a szekvenciális terápia orális tagjaként alkalmazzák. *Elliot és mtsai* össze-



sen 185 középsúlyos, súlyos húgyúti és légúti infekcióban szenvedő betegnél hasonlították össze a végig 3. generációs cefalosporinnal folytatott terápiát a parenterális kezelés 2–4. napjától orális ceftibutenre váltott kezeléssel. A két csoport között a klinikai gyógyulás tekintetében nem találtak szignifikáns különbséget (70% vs. 72% resp.), így a ceftibutennel folytatott szekvenciális terápiát a végig parenterális kezeléssel szemben költséghatékony, nem invazív alternatívának véleményezték (2–4).

Vizsgálatunkban kórházba került, kezdetben parenterális kezelést igénylő, légúti vagy húgyúti infekcióban szenvedő betegek esetében hasonlítottuk össze a ceftibutennel végzett szekvenciális, és a végig parenterális cefalosporin kezelés hatékonyságát és biztonságosságát. Tekintettel arra, hogy a ceftibuten antibakteriális spektruma nem teljesen azonos a parenterális készítmények spektrumával, a vizsgálatban törekedtünk a mikrobiológiai diagnózisra is. A 3–5. napra előírt kontroll vizsgálat során a B csoportban 8 beteget találtunk, akiknél szájon keresztüli gyógyszeradásra nem lehetett áttérni. Egyetlen esetben sem az infekció súlyosbodása vagy ceftibuten-rezisztens kórokozó kitenyészése, hanem a beteg általános állapota volt az, ami erre a döntésre vezette a kezelőorvost. Ezek a betegek többségükben pneumóniában szenvedtek (6 beteg), a végső értékelésben nem kerültek be. Részben ez, részben az, hogy enyhe, középsúlyos infekcióban szenvedő betegek kerültek beválasztásra magyarázhatja az irodalmi adatokhoz képest igen magas és a parenterális kezelésnél is jobb klinikai és bakteriológiai gyógyulási arányt a szekvenciális terápiában részesült betegcsoportban (86% vs. 93% és 80% vs. 86%). Néhány esetben a kezelés megkezdésekor levett mintából mind a parenterális cefalosporinokra, mind a ceftibutenre rezisztens baktérium tenyészett ki. Tekintettel azonban arra, hogy a betegek klinikai állapota a lelet kézhezvételekor minden esetben javulást mutatott, a kezelésen nem változtattunk, annak eredményét a protokoll szerint elvégeztük.

Számos vizsgálat foglalkozott a szekvenciális terápia anyagi vonzataival is (5, 6, 8). Ezek a vizsgálatok mind je-

lentős költség megtakarításról számoltak be a parenterális kezeléshez képest. Magyarországon jelenleg még a gyógyszer árán kívül nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek lehetővé tennék a kezelés egyéb tényezőinek a kiszámítását is (gyógyszer-előkészítés, laboratóriumi vizsgálat, kórházi tartózkodás, mellékhatások kezelése stb.). Vizsgálatunkban tehát, csak a gyógyszer árával számolva 44,3%-os költségcsökkenést találtunk, ami betegenként 9746 Ft megtakarítást jelentett.

Ezen vizsgálat alapján elmondhatjuk, hogy a beteg állapotának gondos figyelembevételével, helyes indikációban a ceftibuten igen jól alkalmazható a szekvenciális terápiában parenterális cefalosporin adása után, és az így módon vezetett kezelés jelentős költségmegtakarítást eredményez.

**IRODALOM:** 1. Davey, P. G., Parker, S. E., Malek, M. M.: Pharmacoeconomics of antibacterial treatment. *Pharmacoeconomics*, 1992, 1, 409–437. – 2. Elliot, M.: Oral ceftibuten as step-down therapy after parenteral 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin treatment for serious infection. *Proc. 19<sup>th</sup> ICC*, Montreal, 1995, Abstr. 355. – 3. Elliot, M., Taglietti, M.: Ceftibuten in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Proc. 19<sup>th</sup> ICC*, Montreal, 1995, Abstr. 3084. – 4. Elliot, M., Taglietti, M.: Ceftibuten in the treatment of community acquired pneumonia. *Proc. 19th ICC*, Montreal, 1995, Abstr. 3108. – 5. Jensen, K. M., Paladino, J. A.: Cost-effectiveness of abbreviating the duration of intravenous antibacterial therapy with oral fluoroquinolones. *Pharmacoeconomics*, 1997, 11, 64–74. – 6. Ludwig E., Kovács G., Nagy G. és mtsa: Szekvenciális antibiotikum (ciprofloxacín) terápia hatékonyságának és költségeinek összevetése. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 2043–2047. – 7. MacGregor, R. R., Graziani, A. L.: Oral Administration of Antibiotics: A rational Alternative to the parenteral route. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, 457–467. – 8. Paladino, J. A., Sperry, H. E., Backes, J. M. és mtsai: Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am. J. Med.*, 1991, 91, 462–470. – 9. Vogel, F., Droszcz, W., Vondra, V. és mtsai: Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime acetyl in acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1997, 40, 863–871. – 10. Wiseman, L. R., Balfour, J. A.: Ceftibuten. A review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Clinical Efficacy. *Drugs*, 1994, 47, 784–808.

(Székely Éva dr., Budapest 70, Pf. 76. 1441)

**Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok  
szakmai programjait, valamint egészségüggyel,  
orvostudománnyal kapcsolatos  
pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemben  
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemben.



## A Springer Orvosi Kiadó idegen nyelvű szakkönyvkiállításából

### Onkológia, radiológia, ultrahang

- Baert: Radiological Imaging of Sports Injuries*  
*Bard, Laredo (Eds.): Interventional Radiology in Bone and Joint*  
*Cappelaere, Chauvergne, Armand: Manuel pratique de chimiothérapie anticancéreuse*  
*Chard, Lilford: Basic Sciences for Obstetrics and Gynaecology*  
*Dail, Hammar, Colby: Pulmonary Pathology Tumors*  
*Dunlop: Cancer – Palliative Care*  
*Eden: The Search for Christian Doppler*  
*Freyschmidt, Ostertag: Knochentumoren*  
*Gautherie: Thermal Dosimetry and Treatment*  
*Gautherie: Whole Body Hyperthermia*  
*Glaus: Fatigue in Patients with Cancer*  
*Haller, Slovis: Pediatric radiology (2<sup>nd</sup> ed.)*  
*Heller, Fink (ed.): Radiology of Trauma*  
*Ladner: Gynäkologische Radiologie*  
*Mahrle, Schulze, Krieg (Hrsg.): Wundheilung–Wundverschluss*  
*Mazabraud: Pathology of Bone Tumours*  
*Meyers: Dynamic Radiology of the Abdomen*  
*Moss, Gamsu, Genant: Computed Tomography of the Body (2<sup>nd</sup> ed.)*  
*Niederle, von Wussow (Hrsg): Interferone. Präklinische und klinische Befunde*  
*Pence: Nutrition Women's Cancers*  
*Reeder and Felson's: Gamuts in Bone, Joint and Spine Radiology*  
*Sanfilippo: Operative Gynecologic Endoscopy*  
*UICC: Manual of Clinical Oncology (6<sup>th</sup> ed.)*  
*Waclawiczek: Das Maligne Melanom*  
*Weill: Ultrasound Diagnosis of Digestive Diseases (4<sup>th</sup> ed.)*  
*Widder: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*  
*Zingg, Wallace: Bladder Cancer. Clinical Practice in Urology*

### Neurológia

- Hacke (Ed.): NeuroCritical Care*  
*Hubbard, Workman: Handbook of Stress Medicine*  
*Kiss: Neuroanästhesie*

- Leblanc: The Cranial Nerves (2<sup>nd</sup> ed.)*  
*Neumärker–Seidel–Janz–Kölmel (Hrsg.): Grenzgebiete zwischen Psychiatrie und Neurologie*  
*Patten: Neurological Differential Diagnosis*  
*Rattay: Electrical Nerve Stimulation*

### Oklahoma Notes

- Family Medicine**  
**General Surgery**  
**Neuropathology and Basic Neuroscience**  
**Pediatrics**  
**Study Skills and Test-Talking Strategies for Medical Students**

### Traumatológia, ortopédia, sebészet

- Aebi, Thalgott, Webb: AO ASIF Principles in Spine Surgery*  
*Arregui, Fitzgibbons, Katkhouda, McKernan, Reich: Principles of Laparoscopic Surgery*  
*Asnis, Kyle: Cannulated Screw Fixation*  
*Bouhanna, Dardour: Hair Replacement Surgery*  
*Brunner, Weber: Special Techniques in Internal Fixation*  
*Fernandez, Jupiter: Fractures of the Distal Radius*  
*Geusens (Ed.): Osteoporosis in Clinical Practice*  
*Hruban, Westra, Phelps, Isacson: Surgical Pathology Dissection*  
*Krämer: Orthopädie (5. Auflage)*  
*Marder, Lian: Sports Injuries of the Ankle and Foot*  
*Milsom, Böhm: Laparoscopic Colorectal Surgery*  
*Müller, Allgöwer, Schneider, Willenegger: Manual of Internal Fixation (3<sup>rd</sup> ed.)*  
*Prein (Ed.): Manual of Internal Fixation in the Cranio-Facial Skeleton*  
*Schatzker, Tile: The Rationale of Operative Fracture Care (2<sup>nd</sup> ed.)*  
*Skandalakis: Surgical Anatomy and Technique*  
*Viegas: Hand Surgery Study Guide*

A fenti könyvek készletből, azonnal kaphatók.  
Kérjen árajánlatot!

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.  
(Nytíva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig,  
pénteken 9-től 15 óráig)  
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.  
Telefon: 266-0958, fax: 266-4775  
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer



# [<sup>11</sup>C] Vinpocetin agyi felvétele és metabolizmusa majomban: PET vizsgálatok

Gulyás Balázs dr.<sup>1,2</sup>, Halldin Christer dr.<sup>2</sup>, Karlsson Per dr.<sup>2</sup>, Chou Yuan-H. dr.<sup>2</sup>, Swahn Carl-Gunnar dr.<sup>2</sup>, Bönöczk Péter dr.<sup>3</sup> és Farde Lars dr.<sup>2</sup>

Karolinska Institutet, Department of Neuroscience, Stockholm (prefektus: Sten Grillner dr.)<sup>1</sup>

Karolinska Institutet, Karolinska Hospital, Department of Clinical Neuroscience, Stockholm (prefektus: Marie Åsberg dr.)<sup>2</sup>

Richter Gedeon Rt., Budapest, Orvostudományi Főosztály<sup>3</sup>

A vinpocetin egy vinka-alkaloid, melyet az akut és krónikus stroke betegek gyógykezelésében széleskörűen alkalmaznak. A vinpocetin központi idegrendszeri hatásmechanizmusát tisztázandó a szerzők a vinpocetint <sup>11</sup>C radioizotóppal jelölték és pozitron emissziós tomográfia (PET) segítségével határozták meg a vegyület felvételét és megoszlását cerkófmajom agyában, illetve testében. A vinpocetinnek és jelzett metabolitjainak vér- és plazmakoncentrációját HPLC módszerrel mérték. Intravénás alkalmazás során egy kezdeti magas koncentráció után a vér teljes radioaktivitás szintje időben stabilnak mutatkozott. A <sup>11</sup>C-vinpocetin agyba történő felvétele gyors volt és két perccel a radioligand beadása után az agyban az összes injektált radioaktivitás 5%-át sikerült kimutatni. Ez azt mutatja, hogy a vegyület könnyen átjut a vér-agy gáton keresztül az agyban. A radioaktivitás megoszlása az egyes agyi régiók között heterogén volt. Legnagyobb koncentrációban a thalamusban, a bazális ganglionokban és bizonyos neocorticalis területeken fordult elő. Egy korábbi PET vizsgálat szerint, amelyben krónikus stroke betegek vettek részt, az agyi vérrellátás és glükózanycsere éppen ezeken az anatómiai területeken változott a legnagyobb mértékben vinpocetin kezelés hatására. A vinpocetin heterogén agyi eloszlásának ténye, valamint a megfigyelés, hogy a vérátáramlás fokozódás és glükózanycsere-növekedés azokban az agyi régiókban tapasztalható, melyekben a jelzett radioligand felvétele a legmagasabb, azt jelzi, hogy a vinpocetin terápiás hatásai közvetlen központi idegrendszeri hatással is magyarázhatók. Ennek a felismerésnek további bizonyítása újabb vizsgálatokat igényel.

**Kulcsszavak:** vinpocetin, agyi felvétel majomban, PET vizsgálatok

**Cerebral uptake and metabolism of [<sup>11</sup>C] Vinpocetine in monkey: PET investigations.** Vinpocetine, a vinca alkaloid, is a therapeutic agent widely used in the treatment of acute and chronic stroke patients. To explore the uptake and distribution of vinpocetine in the primate brain, vinpocetine was labelled with <sup>11</sup>C and positron emission tomography (PET) was used to measure the uptake and distribution of <sup>11</sup>C-vinpocetine in the brain and the trunk of a cynomolgous monkey. HPLC was used to determine the concentration of vinpocetine and its labelled metabolites in blood and plasma. Following the radioligand's intravenous administration, after an initial peak, the total concentration of radioactivity in blood was relatively stable with time. The uptake of <sup>11</sup>C-vinpocetine into the brain was rapid and about 5% of the total injected radioactivity was present in the brain two minutes after drug administration. These facts indicate that the compound passes the blood-brain barrier readily and enters the brain. The radioactivity uptake was heterogeneously distributed among brain regions. The highest concentrations were found in the thalamus, the basal ganglia and certain neocortical regions. In an earlier PET investigation on chronic stroke patients the highest increases in cerebral blood flow and glucose metabolism after intravenous vinpocetine treatment occurred in these anatomical structures. The heterogenous regional distribution of vinpocetine and the observation that the highest uptake values in brain structures go parallel with the greatest regional blood flow and glucose metabolic rate increases indicate that direct CNS effects of vinpocetine should be considered as an explanation for the therapeutic effects. The confirmation of this suggestion requires further investigations.

**Key words:** vinpocetine, cerebral uptake in monkey, PET investigations

A vinpocetin, a vinca minor egy alkaloidja, a Cavinton® (Richter Gedeon Rt., Budapest) hatóanyaga, hatékonyan növeli az agyi vérátáramlást és az agyi glükózanycserét (15). Ezen hatásai miatt a vinpocetint a stroke akut és krónikus ellátásában egyaránt használják (16, 22, 23).

Krónikus stroke betegeken korábban elvégzett PET vizsgálatok azt mutatták, hogy az egyszeri intravénás infúzióban beadott vinpocetin az egészséges agyszövetekben javítja a központi idegrendszeri regionális glükózanycserét. Ez a hatás főleg a sejtbe történő glükózfelvétel és a sejtből való glükózleadás kinetikai állandóinak változásában jelentkezik (5, 28). Az ismételt dózisban, két héten át intravénás infúzió formájában adagolt vin-

pocetin bizonyos agyterületeken, így a thalamusban, a törzsdúcokban és egyes neocorticalis régiókban szignifikánsan növelte az agyi vérátáramlást és a glükózanycserét.

A vinpocetin hatásmechanizmusát annak széles körű neurológiai alkalmazása ellenére sem tisztázták még minden részletében. Számos vizsgálat vascularis és/vagy haemorrhológiai hatást tulajdonít a vinpocetinnek (10, 11, 18, 20, 29). Más vizsgálatok közvetlen központi idegrendszeri hatást írnak le (1, 2, 12, 15, 17, 19, 21, 25, 26, 30, 31).

A vinpocetin kiváltotta központi idegrendszeri hatások hátterének felderítése érdekében a jelen vizsgálat négy fő kérdést kívánt megválaszolni. 1.: átjut-e a vinpocetin a vér-



agy gáton; 2.: ha átjut, mutat-e kötődést („binding”) az egyes agyi régiókban; 3.: milyen a vinpocetin plazmában mérhető metabolitképe; 4.: lehet-e a  $^{11}\text{C}$ -jelzett vinpocetin agyi megoszlását szisztematikusan reprodukálni?

## Anyagok és módszerek

### $^{11}\text{C}$ -Vinpocetin előállítás

A  $^{11}\text{C}$  izotóppal jelzett vinpocetint  $^{11}\text{C}$ -etiljodid és apovinkaminsav alapvegyületekből a gyógyszer-molekulák izotópjelzéséhez laboratóriumunkban kifejlesztett etilálási eljárással állítottuk elő (7) és steril, izotóniás, pirogénmentes oldat formájában került felhasználásra.

### Kísérleti állat és kezelése

A kísérleteket egy hím cerkófmajmon (testsúly: 3,85 kg) végeztük, melyet a mérések reprodukálhatóságának ellenőrzése érdekében két független PET mérésnek vetettünk alá. Az etikai bizottsági jóváhagyást a Stockholm Északi Kerület Szociális Hivatalának etikai bizottsága adta ki. A vizsgálat a Karolinska Intézet Pszichiátriai Tanszékén a főemlősökön végzett radioligand-felvétel és metabolizmus PET vizsgálatára kidolgozott munkaterv alapján folyt (3, 8). Az anesztéziát ketamin (Ketalar, 5–10 mg/kg/óra) ismételt intramuscularis injekcióval értük el és tartottuk fenn. Mindkét alkalommal két egymást követő PET felvételt készült, amelyek közül az első vizsgálat (agy felvétel) során egy sztereotaxiás fejrögzítő rendszer biztosította a majom fejének rögzítését egy, a cantomeatalis vonal által definiált síkkal párhuzamos síkban, míg ezt követően a második PET mérés során (testfelvételek) a PET rendszer 15 cm-es látótere a mellbimbókat összekötő virtuális síktól caudalis irányba terjedt ki. A jelen tanulmány az agyi PET felvételek kiértékelését tartalmazza.

A jelződózisnyi („tracer dose”) mennyiségű  $^{11}\text{C}$ -vinpocetint 2–4 ml térfogatú fiziológiás sóoldatban egyszeri intravénás bolus injekció formájában adtuk be. A beadott radioaktivitás 52 MBq, illetve 34 MBq volt. A fajlagos radioaktivitás mindkét esetben kb. 37 GBq/μmol volt, amely mintegy 0,3 μg injektált teljes radioligand tömegnek felel meg.

### A PET rendszer

A PET rendszer ECAT EXACT HR47 (Siemens) készülék volt, melynek térbeli felbontása (síkban) kb. 3,8 mm FWHM („full-width-half-maximum”), axiális látótere 15 cm, horizontális látótere 26 cm (32). A rendszert dinamikus háromdimenziós adatgyűjtési és képrekonstrukciós módban használtuk; a rekonstruált térfogatot horizontális metszetekben jelenítettük meg, melyek középpontjai közti távolság 3,125 mm volt. Az agyi radioaktivitást előre beprogramozott felvételi szekvencia szerint (3 × 60°, 4 × 180°, 7 × 360°) 57 percig folyamatosan mértük. A méréseket a majom áthelyezése után 33 további percig folytattuk oly módon, hogy a PET rendszer látótere ekkor a mellkas első részét és a teljes törzset fogta át.

### Plazmametabolit-vizsgálatok

A femoralis vénából nyert mintából szeparált majomplazmában található  $^{11}\text{C}$ -jelzett változatlan vinpocetint és a  $^{11}\text{C}$ -jelzett metabolitokat más PET ligandok meghatározására korábban kifejlesztett HPLC módszerrel mértük meg (8, 27). Az elválasztás során az UV és a radioaktivitási jeleket integráltuk, és az összetételt, illetve a radioaktivitási szinteket elemeztük.

### PET mérések és számítások

A teljes agy radioaktivitását a cerkófmajom PET vizsgálatára kifejlesztett standard módszerrel határoztuk meg (3). A majomagy regionális radioaktivitásának elemzése céljából a PET képek segítségével rekonstruált ábrán egy majomagyatlasz segítségével (13) vizsgálandó területeket (ROI) jelöltünk ki a főbb agyi régiókban belül. Referenciaterületként lege artis a kis-agyi ROI-t használtuk a vizsgálandó területek  $^{11}\text{C}$ -vinpocetin kötő képességének jellemzéséhez.

## Eredmények

### A vér, plazma és vörösvértestek radioaktivitás-felvétele

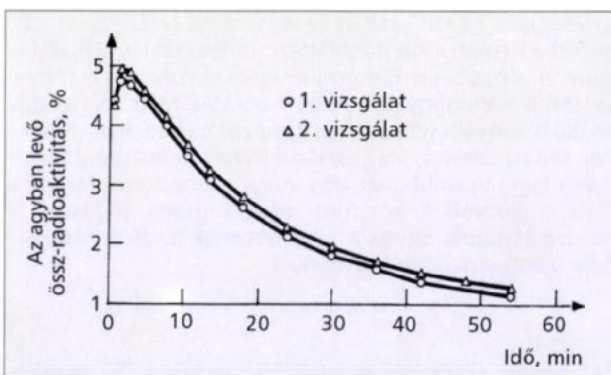
A vér, plazma és vörösvértestek radioaktivitás-felvétele egy kezdeti kiugróan magas érték után viszonylag stabilnak mutatkozott. A radioaktivitást adó komponensek közül ugyanakkor a változatlan kémiai összetételű anyavegyület radioaktivitásszintje az idővel exponenciálisan csökkent (1. táblázat).

1. táblázat: A jelzett vinpocetin és metabolitjai radioaktivitás-koncentrációi a teljes vérben, plazmában és vörösvértestekben (kBq/ml, illetve %; átlagolt értékek)

Idő (perc):	6	15	30	45	60
I. Teljes vér (kBq/ml):	3,33	2,41	2,48	2,33	2,22
II. plazma:					
teljes (kBq/ml):	5,11	3,47	3,81	3,33	2,92
ebből változatlan radioligand (kBq/ml):	3,74	1,96	1,55	1,18	1,04
%-ban kifejezve:	73,2	52,4	40,8	35,6	35,4
II. Vörösvértestek (kBq/ml):	2,59	1,96	1,96	1,92	1,89
a plazma-érték %-ában kifejezve:	50,7	52,5	51,5	57,8	64,5

### Az agy teljes radioaktivitás-felvétele

A  $^{11}\text{C}$ -vinpocetin intravénás adagolását követően a radioaktivitás gyorsan megjelent az agyban. A teljes agyi radioaktivitás-felvétel maximuma mintegy 2 perccel az injekció beadása után jelentkezett, és az össz dózis körülbelül 5%-át tette ki. A két kísérlet közel azonos teljes felvételi értéket mutatott, és ezek időbeli lefolyása is hasonló volt (1. ábra).

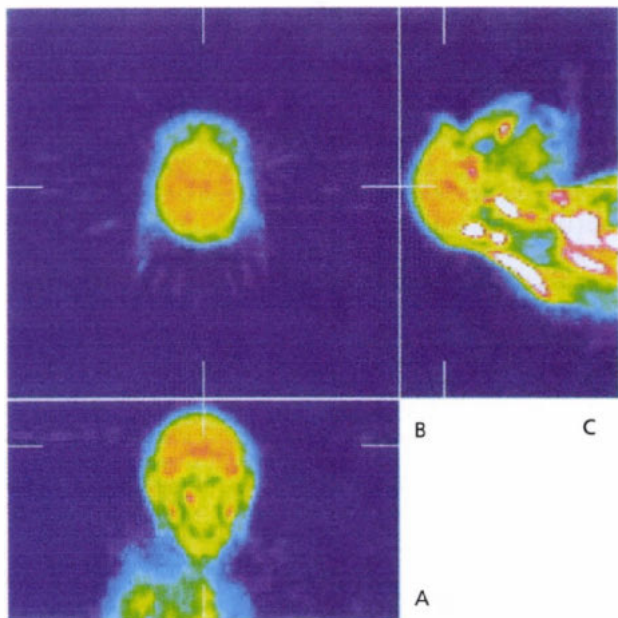


1. ábra: A globális agyi radioaktivitás időbeli megoszlása a két vizsgálatban a teljes injektált radioaktivitás százalékában kifejezve

### A jelzett vinpocetin helyi megoszlása az egyes agyi struktúrák között

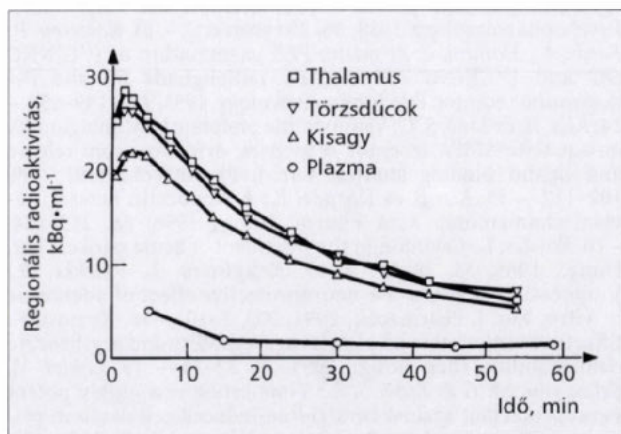
A 2. ábra a regionális agyi vinpocetin-felvételt színekódolt megjelenítésben mutatja. A képeken a majomagy horizontális, coronalis és parasagittalis színekódolt ábrái látszanak, melyek a  $^{11}\text{C}$ -jelzett vinpocetin intravénás beadása utáni eloszlását mutatják a 9-től 57. percig terjedő időszak szummációs felvételein. A legnagyobb agyi radioaktivitás-értékek a thalamusban, a striatumban és bizonyos agykérgi területeken mérhetők, beleértve az occipitalis, parietalis és temporalis agykérget.





2. ábra: Az agy coronalis (A), horizontális (B), és sagittalis (C) metszetei a  $^{11}\text{C}$ -jelzett vinpocetinnel végzett agyi PET felvételek szummációs képei alapján. A metszetek elhelyezése olyan, hogy a thalamus, a törzsdúcok és az occipitalis kéreg megkülönböztethető legyen. A melegebb színek magasabb agyi felvételt jelölnek

A  $^{11}\text{C}$ -jelzett vinpocetin nagymértékű agyi felvétele az egyes agyterületek között nem oszlott meg egyenletesen. A legnagyobb felvételt a thalamusban és a striatumban észleltük (3. ábra), ezt követték a neocortex területei. A thalamusban a felvétel átlagosan 24%-kal magasabb volt, mint a referenciaterületen. Ugyanakkor a striatumban ez az érték 21% volt. A vinpocetinnel az egyes agyi struktúrákon belüli, a referenciaterülethez (cerebellum) viszonyított regionális felvételét a 2. táblázatban mutatjuk be.



3. ábra: A plazmában lévő, valamint a kisagyi, a thalamusban, illetve a törzsdúcokban található regionális radioaktivitás időbeli megoszlása a két vizsgálat során (átlagolt érték, a vizsgálat 10. és 20. perce közti, az adatgyűjtés, illetve a statisztikai kiértékelés szempontjából optimális időszakon belül)

2. táblázat: A kisagyi ROI-hoz viszonyított regionális agyi radioaktív eloszlásértékek

	kBq/ml	%
Thalamus	14,36	124
Törzsdúcok	14,00	121
Fali lebeny	13,76	119
Homloklebeny	13,65	118
Halántéklebeny	13,17	114
Nyakszirti lebeny	12,88	112
Agytörzs	13,58	118
Kisagy	11,54	100

(kBq/ml, illetve %; a két vizsgálatnak a 9. és 57. perc közötti gyűjtési időszakban kapott átlagértékei)

### Plazmametabolit-vizsgálatok

A plazmát a vérminták feldolgozása során elkülönítettük és extraháltuk. A radioaktivitás visszanyerése 95%-nál magasabb volt. A kísérletek azt mutatták, hogy a kromatográfiás oszlopról az injektált aktivitás több mint 98%-a eluálódik. A változatlan radioligandnak mennyisége a plazmában, a kezdeti gyors csökkenés után, stabilnak tekinthető (1. táblázat). Az anyavegyület jelzett metabolitjainak HPLC elemzése azt mutatta, hogy azok az anyavegyülethez polárosabbak voltak.

### Megbeszélés

A  $^{11}\text{C}$ -vinpocetin teljes agyi felvétele az összes injektált radioaktivitás 5%-át teszi ki. Ez az érték magasnak tekinthető a majomagnak a testtömeghez viszonyított 1,7%-os relatív tömegéhez képest. A felvétel nagyobb, mint a neuroreceptorok PET-leképezéséhez használt legtöbb radioligand 1–2%-os felvétele (9). A magas felvétel azt mutatja, hogy a vinpocetin könnyen átmegy a vér-agy gáton.

Gyors metabolizmus volt tapasztalható számos más PET vizsgálatban használt radioligand készítménynél (9). A  $^{11}\text{C}$ -vinpocetin metabolizmusa majomban nem tekinthető gyorsnak (1. táblázat), ami jelzi az agyban történő specifikus és nem-specifikus kötődést.

A radioligandok az agyból való kilépés után három mechanizmus révén tűnhetnek el a vérből: (i) metabolizmus útján (pl. konjugálódnak), (ii) kiválasztódnak (pl. a májon vagy veséken át), és (iii) a szervek közti újraeloszlás („redistribution”) révén. A jelen esetben az agyi PET felvételeket követően mellkasi-hasi PET vizsgálatok is történtek, amelyek kiemelkedően magas radioaktivitás koncentrációt mutattak a húgyhólyagban és a vesékben és mérsékelt radioaktivitás szintet a májban. A mellkas és hasüreg egyéb struktúráiban nem volt számottevő radioaktivitás. Mindez azt jelzi, hogy a vinpocetin elsősorban a veséken át választódik ki a vérből, míg az anyavegyület vagy annak metabolitja egy kisebb részben a májban metabolizálódik.

Radioligandok PET vizsgálatánál különös problémát jelenthet az, ha a radioligand jelzett metabolitjai átjutnak a vér-agy gáton és agyi struktúrákhoz kötődnek. A jelen esetben a  $^{11}\text{C}$ -vinpocetin főleg poláros jelzett metabolitokra bomlik. Mivel az erősen poláros metabolitok csak igen gyengén vagy egyáltalán nem képesek átmenni a vér-agy gáton, a jelen esetben a  $^{11}\text{C}$ -vinpocetin poláros meta-



bolitjai nem játszhattak szerepet az agyi radioaktivitás-felvétel kialakulásában. Ennek megfelelően, a heterogén agyi radioaktivitás-felvétel szinte kizárólag csak a jelzett vinpocetinnek tulajdonítható.

Ugyanakkor kérdésként merülhet fel az is, hogy a  $^{11}\text{C}$ -vinpocetin metabolizmusa során  $^{11}\text{C}$ -etanol molekula keletkezhet-e és ha igen, ez hozzájárulhat-e jelentős mértékben az agyi radioaktivitás értékeihez. A jelen esetben az agyi radioaktivitás időbeli változásai egyértelműen amellet szólnak, hogy a  $^{11}\text{C}$ -vinpocetin metabolizmusa során esetlegesen keletkező  $^{11}\text{C}$ -etanol molekula nem járulhat hozzá jelentős mértékben az agyi radioaktivitás értékeihez, illetve azok változásaihoz. Ezt támasztja alá a  $^{11}\text{C}$ -etanol nem-szabad diffúziója az intravasalis és agyszöveti terek között (24), valamint – közvetve – más korábbi megfigyelés is a különböző pozíciókban jelzett benzodiazepin-antagonista radioligandokkal (6).

A  $^{11}\text{C}$ -jelzésű vinpocetin regionális agyi eloszlása heterogénnek mutatkozott és bizonyos struktúrák a többiekénél intenzívebb felvételt mutattak. A legintenzívebb felvételt a thalamusban, a striatumban és valamivel kisebb mértékben a neocortex területein láttuk. A radioligandok ilyen heterogén agyi eloszlását olyan radioligandok esetében látjuk, amelyek központi idegrendszeri neuroreceptorokhoz specifikusan kötődnek, [míg a specifikus kötődést („specific binding”) nem mutatható radioligandok egyenletes agyon belüli eloszlást mutatnak]. Megfigyeléseink a vinpocetin farmakológiai jellemzésének újraértékelésére hívják fel a figyelmet, amely során a vegyület neuroreceptorokhoz való kötődésére különös tekintettel kell lenni.

Érdekes ezeket a megfigyeléseket összevetni a krónikus stroke betegeken végzett metabolizmus és vérátáramlási vizsgálatok eredményeivel. Ezeket a vizsgálatokat PET módszerrel, két héten keresztül adott terápiás dózisu intravénás vinpocetin infúzió adagolása során végeztük. Ezekben a vizsgálatokban a helyi cerebrális vérátáramlás és glükózanyagcsere az ép szövetekben fokozódott mind az érintett, mind az ép agyféltekében, illetve a stroke körüli területen is. Ezen változások maximuma a thalamusra, a striatumra és az occipitalis kéregre esett. Épp ezek az anatómiai területek mutatták a legnagyobb radioligand-felvételi értékeket a jelen vizsgálat során. Ezek alapján szoros összefüggés jelezhető a regionális agyi vinpocetin-felvétel és kötődése, illetve a vinpocetin farmakológiai, biokémiai és fiziológiai hatásai között. A farmakológiai és az élettani hatások fenti összefüggése természetesen további részletes vizsgálatokat igényel.

## Következtetés

A jelen vizsgálat azt mutatja, hogy a jelzett vinpocetin könnyen átjut a vér-agy gáton. A  $^{11}\text{C}$ -vinpocetin metabolizmusa viszonylag lassú. Az anyavegyület fő metabolitja poláros, és mint ilyen, igen nehezen vagy egyáltalán nem jut át a vér-agy gáton, tehát számottevően nem járul hozzá a regionális agyi radioaktivitás értékeihez. A vinpocetin agyi felvétele heterogén: a legnagyobb vinpocetin-felvételt a thalamusban, majd a bazális ganglionokban, a frontális, a parietális, az occipitalis és a temporalis kéreg-

ben található. A nagymérvű agyi vinpocetin-felvétel és a heterogén regionális agyi eloszlás azt támasztja alá, hogy a radioligand specifikusan kötődik („specific binding”) egyes agyi struktúrákhoz. Ennek közvetlen bizonyítása azonban ún. pretreatment vizsgálatokat igényel.

A fentiek arra engednek következtetni, hogy a vinpocetin közvetlen központi idegrendszeri hatásait kiemelt helyen kell figyelembe venni a terápiás hatás magyarázatokor. Ezen következtetés részletesebb feltárása további vizsgálatokat igényel.

**IRODALOM:** 1. Bukanova, Y. V. és Solntseva, E. I.: Nootropic agent vinpocetine blocks delayed rectified potassium currents strongly than high-threshold calcium currents. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 1998, 28, 116–120. – 2. Erdő, S., Molnár, P., Lakics, V. és mtsai: Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated  $\text{Na}^+$  channels. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 314, 69–73. – 3. Farde, L., Halldin, C., Müller, L. és mtsai: PET study of [ $^{11}\text{C}$ ]β-CIT binding to monoamine transporters in the monkey and human brain. *Synapse*, 1994, 16, 93–103. – 4. Farde, L., Suihara, T., Halldin, C. és mtsai: PET study of the  $\text{M}_1$ -agonist [ $^{11}\text{C}$ ]xanomeline and [ $^{11}\text{C}$ ]butylthio-TZTP in monkey and man. *Dementia*, 1996, 7, 187–195. – 5. Gulyás, B., Csiba, L., Kerényi, L. és mtsai: The effect of a single-dose intravenous vinpocetine on chronic stroke patients. A PET study. In: *Positron emission tomography: A Critical Assessment of Recent Trends*. Szerk.: B. Gulyás és H.W. Müller-Gärtner. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 1998. 291–306. old. – 6. Halldin, C., Stone-Elander, S., Thorell, J.-O. és mtsai:  $^{11}\text{C}$ -labelling of Ro 15-1788 in two different positions, and also  $^{11}\text{C}$ -labelling of its main metabolite Ro 15-3890, for PET studies of benzodiazepine receptors. *Appl. Radiat. Isot.*, 1988, 39, 993–997. – 7. Halldin, C., Farde, L., Höglberg, T. és mtsai:  $^{11}\text{C}$ -Labelling of eticlopride in two different positions – a selective high affinity ligand for the study of dopamine D-2 receptors using PET. *Appl. Radiat. Isot.*, 1990, 40, 669–674. – 8. Halldin, C., Swahn, C.-G., Farde, L. és mtsai: Radioligand disposition and metabolism – Key information in early drug development. In: *PET for Drug Development and Evaluation*. Szerk.: D. Comar. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 1995. 66–55. old. – 9. Halldin, C., Farde, L., Höglberg, T. és mtsai: Carbon-11-FLB 457; a radioligand for extrastriatal D<sub>2</sub> dopamine receptors. *J. Nucl. Med.*, 1995, 36, 1275–1281. – 10. Hayakawa, M.: Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneimittel-Forschung.*, 1992, 42, 425–427. – 11. Hayakawa, M.: Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in vivo measured by a new centrifugation method. *Arzneimittel-Forschung.*, 1992, 42, 281–283. – 12. Jucker, M., Meier-Ruge, W. és Baettig, K.: Relative regional changes in 2-deoxyglucose uptake reflect cognitive performances in aged and adult rats. Effects of brovincamine and vinpocetine. *Psychopharmacology*, 1988, 96, 29 (abstract). – 13. Karlsson, P., Farde, L., Halldin, C. és mtsai: PET examination of [ $^{11}\text{C}$ ]NNC 687 and [ $^{11}\text{C}$ ]NNC 756 as new radioligands for the D<sub>1</sub>-dopamine receptor. *Psychopharmacology*, 1993, 113, 149–156. – 14. Kiss, B. és Erdő, S. L.: Vinpocetine preferentially antagonizes quisqualate/AMPA receptor responses: evidence from release and ligand binding studies. *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 209, 109–112. – 15. Kiss B. és Kárpáti E.: A vinpocetin hatásai, hatásmechanizmusai. *Acta Pharm. Hung.*, 1996, 66, 213–224. – 16. Kovács, L.: Cavinton in the treatment of acute stroke. *Ther. Hung.*, 1985, 33, 50–57. – 17. Kriegelstein, J., Rischke, R.: Vinpocetine increases the neuroprotective effect of adenosine in vitro. *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 205, 7–10. – 18. Kuzuya, F.: Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. *Ther. Hung.*, 1985, 33, 22–34. – 19. Lakics, V., Sebestyén, M. G. és Erdő, S. L.: Vinpocetine is a highly potent neuroprotectant against veratridine-induced cell death in primary cultures of rat cerebral cortex. *Neurosci. Lett.*, 1995, 185, 127–130. – 20. Miyazaki, M.: The effect of a cerebral vasodilator, vinpocetine, on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases. *Angiology*, 1995, 46, 53–58. – 21. Molnár, P. és Erdő, S. L.: Vinpocetine is as potent as phenytoin to block voltage-gated  $\text{Na}^+$  channels in rat cortical neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, 1995,



273, 303–306. – 22. Nagy Z. (szerk.): Stroke ellátás. Budapest, Springer Hungarica, 1994. – 23. Nagy, Z., Bönnöczk, P., Páncs, G. és mtsa: Cavinton review. Praxis, 1996, 5, 1–6. – 24. Raichle, M. E., Eichling, J. O., Straatman, M. G. és mtsai: Blood-brain barrier permeability of  $^{11}\text{C}$ -labeled alcohols and  $^{15}\text{O}$ -labeled water. Am. J. Physiol., 1976, 330, 543–552. – 25. Rischke, R. és Krieglstein, J.: Protective effect of vinpocetine against brain damage caused by ischaemia. Jpn. J. Pharmacol., 1991, 56, 349–356. – 26. Rischke, R. és Krieglstein, J.: Effects of vinpocetine on local cerebral blood flow and glucose utilization seven days after forebrain ischaemia in the rat. Pharmacology, 1990, 41, 153–160. – 27. Swahn, C.-G., Halldin, C., Farde, L. és mtsa: Metabolism of the PET ligand  $^{11}\text{C}$  SCH 23 390. Identification of two radiolabelled metabolites with HPLC. Human Psychopharmacology, 1994, 9, 25–31. – 28. Szakáll, S., Boros, I., Balkay, L. és mtsai: The cerebral effects of a single dose intravenous vinpocetine in chronic

stroke patients: A PET study, J. Neuroimaging, 1998, 8, 197–204. – 29. Szobor, A. és Klein, M.: Examinations of the relative fluidity in cerebrovascular disease patients. Therapia Hungarica, 1991, 40, 8–11. – 30. Tohgi, H., Sasaki, K., Chiba, K. és mtsa: Effect of vinpocetine on oxygen release of hemoglobin and erythrocyte organic polyphosphate concentrations in patients with vascular dementia of the Binswanger type. Arzneimittel-Forschung, 1990, 40, 640–643. – 31. Tretter, L. és Adám-Vizi, V.: The neuroprotective drug vinpocetine prevents veratridine-induced  $[\text{Na}^+]_i$  and  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  rise in synaptosomes. Neuroreport, 1998, 9, 1849–1853. – 32. Wienhard, K., Dahlbom, M., Eriksson, L. és mtsai: The ECAT EXACT HR: Performance of a new high resolution positron scanner. J. Comput. Assist. Tomogr., 1994, 18, 110–118.

(Gulyás Balázs dr., Department of Neuroscience, Karolinska Institute, S-171 77 Stockholm, Sweden)

## Urbancsek János–Papp Zoltán: Nőgyógyászati endokrinológia

Az elmúlt évtizedekben a hormonok elválasztásával, koncentrációjával, metabolizmusával, illetve hatásmechanizmusával kapcsolatos tudnivalók megsokszorozódtak, így az e szakterület tudásanyagának elsajátítása nemcsak a nőgyógyászok fontos feladata, hanem az endokrinológusoknak, belgyógyászoknak, háziorvosoknak is folyamatosan tájékozódniuk kell e területen a legújabb ismeretekről. Ebben segít a szerzőpáros kiváló kötete, amely e tárgykörben a legátfogóbb a jelenleg kaphatók közül. A könyv főbb fejezetei az alábbi területeket dolgozzák fel: hormonok, hormonmeghatározás, a menstruációs ciklus, vizsgáló módszerek, tesztek, gyermek- és serdülőkorú nőgyógyászat, hormonális fogamzásgátlás, hormontermelő daganatok, tumormarkerek, sterilitás, asszisztált reprodukció, terhesség androgenizáció, endometriosis, klimax.

Ár: 2700 Ft

## Péter Ferenc (szerk.): Gyermekendokrinológia algoritmusokkal

Gyermekendokrinológiával alig foglalkozik magyar szakkönyv. A témakör rohamos fejlődését tükröző, elméleti alapokat sem nélkülöző munka elsősorban a gyógyítás során felmerülő gyermekendokrinológiai kérdések megoldásához kíván tájékoztatást nyújtani. A diagnosztikus és terápiás tevékenység segítésére a könyvben a szokásosnál nagyobb számban találhatók ábrák, táblázatok és különösen algoritmus-javaslatok. Ajánljuk a könyvet gyermekgyógyászoknak, endokrinológusoknak, háziorvosoknak, belgyógyászoknak, gyermeknőgyógyászoknak, neonatológusoknak és medikusoknak.

Ár: 1490 Ft

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a kiadó megújult boltjában, a Springer Böngészőben, a Múzeum utca 9. szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítói helyein (a Springer Kuckóban, Budapesten a Kapás utca 22-ben és a Springer Pavilonban, a Kútvolgyi út 4-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, Kőhid utca 17-ben.)

## Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

(Nytíva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer

## Megrendelőlap

(OH 99/30.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi könyveket:

Urbancsek–Papp: Nőgyógyászati endokrinológia ..... példányban, 2700 Ft/pld. áron,

Péter (szerk.): Gyermekendokrinológia algoritmusokkal ..... példányban, 1490 Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a postaköltséget a kiadó rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

aláírás



**Kapcsolódjon az orvostudomány  
vérkeringéséhez!**



**Egyéni előfizetési díj egy évre: 2567 Ft, ZÖLD SZÁM: 06 80 20 10 22**



# Markusovszky Lajos ünnepség – 1999

1857-ben indult útjára az Orvosi Hetilap *Markusovszky Lajos* zseniális elképzelése és tervei alapján. Büszkén mondhatjuk ma, hogy tudományos folyóiratunk a világ hat legrégebbi alapítású, hetente megjelenő orvosi szaklapja között található. Időben csupán öt orvosi szaklap előzi meg (a *New England Journal of Medicine*, 1812, a *The Lancet*, 1824, a *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1851, a *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1854, és a *Nederland. Tijdschrift von Geneskunde*, 1856), s egyidős a *British Medical Journal*al (1857).

*Makusovszky Lajos és munkatársai* által megfogalmazott szerkesztőségi irányelvek ma is helytállóak. A lap alapításakor két fő cél vezette Markusovszky Lajost: egyik: legyen magyar nyelvű, hetente megjelenő orvosi szakfolyóirat, – hisz az orvosi szakirodalomban akkortájt Magyarországon zömmel német nyelvű szaklapok voltak elérhetők, – a másik: szolgáljon ez a tudományos folyóirat szakmai orgánunként a hazai és külföldi új gyógyászati eredmények ismertetésére és terjesztésére.

E feladatnak az Orvosi Hetilap majd másfél évszázados története alatt folyamatosan megfelelt. Szerkesztői, szerkesztőbizottságai mindig törekedtek arra, hogy az orvostudomány legújabb eredményeit, – legyenek azok külföldi lapokban megjelent munkák magyar nyelvű ismertetése, vagy éppenséggel hazai kutatási eredmények – az Orvosi Hetilap által hozzáférhető legyenek gyakorló orvosoknak és kutatóknak egyaránt. Mindez aktuálisan csak úgy volt megoldható és ma is kivitelezhető, ha a tradicionális rovatok mellett mindig újabb és újabb szakterületek ismertetésére kerülhetett sor.

Mi a helyzet ma? Hogyan felelhet meg a hagyományos szellemiségű és szerkesztésű lap az ezredforduló táján a legújabb kor adta követelményeknek? Csakis úgy, ha állandóan szem előtt tartjuk, kinek szól a lap, az orvostudomány művelőinek alapvetően melyik részét képezik olvasói. Mivel a korszerű orvoslás terjesztése a cél, olvasóink között gyakorló orvosok, családorvosok és klinikusok egyaránt vannak, számukra kívánunk olyan információkat adni, hogy a betegellátást, diagnosztikát és gyógyító tevékenységet, de a betegségmegelőzést és a gondozást is az elérhető legmagasabb szinten végezhesék. Természetesen helyt adunk alapkutatással foglalkozó szakembereknek is, hogy munkásságukat eredeti közleményekben bemutassák.

Nemcsak egy-egy témakör összefoglaló referátumával az epidemiológiai, klinikai, patológiai tanulmányokkal, esetismertetésekkel kívánjuk ezt elérni, hanem az

eredeti közleményekhez alkalmasint kapcsolódó szerkesztőségi közleményekkel is. A gyakorlati továbbképzést különösen jól szolgálják azok a munkák, melyek a szerkesztőségi felkérésre egy-egy korszerű téma feldolgozását jelentik, szerepeltetve bennük a legújabb diagnosztikai és terápiás eljárásokat, akár a molekulárbiológia adta diagnosztikai és gyógyászati lehetőséget is. Az eredeti munkák között, valamint a klinikumhoz kapcsolódó rövid kísérletes közlemények rovatban kutatók számára biztosítunk közlési lehetőségeket. Az időszakosan megjelenő supplementumok egy-egy tudományos konferencia egy témához tartozó előadásainak írásos formában való megjelenését célozza.

Egészségügyi rendszerünk folyamatosan átalakulóban van. Elsősorban azonban nem a szervezési kérdések jelentik a gondot az orvosoknak, hanem az egészségügyi ellátásra biztosított gazdasági háttér és a betegellátás aktuális diagnosztikai és terápiás követelményei közti elmentmondás. A gazdasági lehetőségeket szigorúan behatárolja az ország összevétele, valamint ebből az egészségügyre fordítható hányad. A diagnosztikus és terápiás tevékenység – akár orvosi szemszögből, akár a betegek oldaláról közelítjük is meg – költsége, az igények alapján egyre magasabb, nemcsak hazánkban, de az egész világon. Nemcsak a szegényebb országok, de a gazdagabbak esetében is szükség van a gyógyító tevékenység bizonyos gazdasági korlátozására. Nem könnyű azonban megtalálni az észszerű határt sem orvosi, sem pénzügyi vonatkozásban. Az orvosi műszer- és gyógyszergyárak gazdasági érdeke lehet az, hogy minél több új, drága műszert és gyógyszert adjanak el, ugyanakkor nem feltétlenül biztos, hogy ez egyértelműen a jobb betegellátást szolgálja. Az invazív beavatkozásoknak több szövődménye lehet, a nem kellően megalapozott gyógyszerkezelésnek pedig számos mellékhatása. A helyes út megválasztásában a kockázat-költség-haszon elemzések segíthetnek, valamint a tudományos társaságok, szakmai fórumok által kiadott ajánlások és módszertani levelek. Mind a költség-haszon elemzések, mind a módszertani levelek közlése az Orvosi Hetilapban hozzájárul olvasóink ilyen irányú ismeretanyagának a növeléséhez is.

A referáló rovat, – hála e munkában résztvevő lelkes referátumkészítőknek – szinte naprakészen adja a világ legismertebb és legmagasabb szakmai szintű tudományos lapjaiban megjelent közleményeknek rövid kivonatát. Ha valakinek nincs módja, vagy éppenséggel ideje, vagy nyelvismerete, hogy kórházi-klinikai folyóiratokban olvassa el a szakmájához legfontosabb tudományos



munkákat, lapunk ezen oldalain sok hasznos információt találhat.

Horus rovatunk több évtizedes hagyományt öriz, ápolva kultúrtörténeti nevelést akár egy-egy kerek évfordulóhoz kapcsolódva, akár attól függetlenül is.

Az országos intézetek, szakmai kollégiumok, tudományos társaságok és más hivatalos szakmai fórumok állásfoglalásait, módszertani leveleit lapunkban rendszeresen közzéteszük.

Új rovatként szerepel lapunkban a biometriai és igazság-orvostani rovat. Súlyt helyezünk arra, hogy fiatal orvosok, Ph. D. munkájukat készítő ifjú kutatók közleményeiket lapunkban megjelentessék. Mivel az ifjúságé a jövő, orvostanhallgatók tudományos bemutatásait is figyelemmel kísérjük, kiváló munkájukat, szerény eszközeinkkel (Orvosi Hetilap előfizetése, könyvjutalom) jutalmazzuk.

Szerkesztőségi elveinkhez tartozik az is, hogy beszámoló rovatunkban a különböző konferenciákról rendszeresen tájékoztatást adunk, legyenek ezek a megbeszélések alapkutatással foglalkozó, gyógyszer, műtéti eljárásokat bemutató tudományos ülések, vagy kongresszusok. A gazdasági okok miatt lapunkat reklám, hirdetések nélkül fenntartani nem tudjuk ugyan, de arra szigorúan vigyázunk, hogy egy aktuális gyógyszer, vagy terápiás eljárást bemutató dolgozathoz ne csatlakozzék közvetlenül a konkrét diagnosztikus eljárást vagy gyógyszert bemutató reklám.

Bár igyekszünk a napi aktuálpolitikai eseményektől lapunkat távol tartani, és csak konkrét tudományos kérdésekkel igyekszünk foglalkozni, de az ország egészét érintő egészségügyi kérdésekben, jogi és gazdasági vonatkozásokat is beleértve, a lap részéről mi is készséggel járulunk egészségpolitikánk javításához.

A havonta megjelenő Quiz rovat gyakorlóorvosoknak ad lehetőséget arra, hogy felkészültségüket önmaguk mérjék le a feltett kérdések megválaszolásával. A helyes választ beküldők közül egy megfőtt könyvjutalomban részesítünk.

Az Orvosi Hetilap szerkesztőbizottsága és szerkesztősége egyaránt Markusovszky gondolatának megfelelően magyar nyelvű közleményekkel kívánja növelni a mindennapi betegellátás színvonalát. Ugyanakkor szeretnénk azt is elérni, hogy az impakt faktor értékelése mellett a magyar nyelvű publikáció is kerüljön megítélésre az orvosi előmenetelnél, kinevezéseknél.

Néhány évvel ezelőtt szerkesztőségünk és szerkesztőbizottságunk, felismerve, hogy az impakt faktorért való harc háttérbe szoríthatja a magyar nyelvű közlések színvonalát, javasoltuk, hogy *Hazai Szakirodalmi Mutatóval* lehessen jellemezni a magyar nyelvű közleményeket. E törekvésünket a Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége, valamint a Magyar Orvosi Kamara támogatja. A Magyar Tudományos Akadémia ajánlásban fogadta el a Hazai Szakirodalmi Mutató használatát, az ezzel kapcsolatos közleményt az Orvosi Hetilap 1998, 139 (29), 1751–1752. oldalán jelentettük meg. Az egyetemek habilitációs eljárásai során már figyelembe veszik a magyar nyelvű tudományos munkásságot is. Öröm számunkra, hogy újabban más fórumok által is kedvezőnek ítélték meg azt a törekvést, hogy bizonyos szakmai akkreditálásoknál kívánalom a magyar nyelvű publikáció.

Örömmel olvastuk a Konzílium folyóirat a közelmúlt egyik számában azt a tájékoztatást, melyet, a Hungária Közvélemény és Piackutató Intézet tett közzé az orvosi szaklapokról. A kutatás tanúsága szerint a háziorvosok által leggyakrabban forgatott szaklapnak az Orvosi Hetilapot tartották a megkérdezettek (59%) s ugyancsak hasonló arányban szerepelt féltett lapunk, legnépszerűbb folyóiratként a szakorvosok véleményében. Az Orvostovábbképző Szemle felmérése alapján az Orvosi Hetilap olvasottságát ugyancsak első helyre rangsorolták. Ugyancsak első helyen szerepel Magyarországon az Orvosi Hetilap a hirdető cégek megrendeléseinek között is.

Az elkövetkező időszakban a következő konkrét teendőket tartjuk fontosnak:

1. Az Orvosi Hetilap fentieknek megfelelő szakmai színvonalának folyamatos biztosítása.

2. Továbbképző sorozat folytatása, azaz a gyakorlatban (diagnosztika és terápia) fontos témakörökben rendszeres felkérés összefoglaló referátumok írására hazai és esetleg egy-egy külföldi szakember vonatkozásában. E tudományos dolgozatok mind a családi orvoslásban dolgozók, mind pedig a szakorvosi ellátásban működők számára hasznos információt adnak.

3. Új rovatokat indítottunk be, mint igazságügyi orvostani rovat, biometriai közlemények, Ph. D. hallgatók számára tudományos rovat. Ezeknek folyamatos megjelentetése szükséges. Legújabb egészségügyi informatikai rovatot is indítottunk.

4. Új sorozatunkban „Egykor és ma” válogatásszerűen közlünk dolgozatokat az Orvosi Hetilap 125, 100, 75, 50, ill. 25 évvel ezelőtt írt számaiból, kiegészítve neves jelenlegi szakemberek kommentárjával.

5. Tervbe vettük, hogy olvasóinknak bemutatjuk a hazai nagy kórházainkat, azok történetét és fejlődését. Reméljük, hogy ilyen bemutatásokkal növelhetjük előfizetőink számát is.

6. A Levél a Szerkesztőhöz rovatban aktuális vitát biztosítunk a vitatott orvosi tudományos kérdésekről.

7. Rendszeresen közreadjuk lapunkban a hazai orvosegyetemek habilitációs listáját, valamint a frissen Ph. D. címet szerzettek nevét és dolgozataik címét.

8. Helyet biztosítunk az orvosi tudományos társaságok, MOTESZ, Magyar Orvosi Kamara, az orvosegyetemek híreinek.

9. Aktuális konferenciákra, kongresszusokra havonta kongresszusi naptár részlettel (MOTESZ kongresszusi naptár, Demeter Kalender, egyéb kongresszusi adatbázisok) hívjuk fel a figyelmet.

Terveinket rendszeresen kiegészítjük szerkesztőink, a szerkesztőség tanácsadó testülete, a Markusovszky Lajos Alapítvány kuratóriumának ajánlásaival, adott esetben akár olvasóink javaslataival, melyet szerkesztőségi elveinknek megfelelően a lap színvonalának emelésére felhasználhatunk.

Tekintettel az Orvosi Hetilap majd másfélévszázados múltjára, kiemelt szakmai jelentőségére, a Markusovszky Lajos Alapítvány kuratóriuma megbízásából azzal a kéréssel fordultam Dr. Hámori József akadémikus úrhoz, mint a Nemzeti Kulturális Örökség miniszteréhez, hogy tegye lehetővé az Orvosi Hetilapnak a Magyar Kulturális Örökség részeként való kinyilvánítását. Miniszter úr e levélre igen pozitívan reagált, ezért leveléből örömmel idézem az alábbi sorokat:



„Az (Orvosi Hetilap) szerkesztőbizottsága, melynek tagjai élvonalbeli orvosprofesszorok, jelenleg is munkálkodik a Markusovszky Lajos megfogalmazta elvek megtartásáért, valamint a mai kornak megfelelő színvonal biztosításáért. Bővült a rovatok köre, megőrizve a hagyományos szerkezetet.

Az Orvosi Hetilap ma az egyetlen hetenként megjelenő orvosi folyóirat. A családorvosok széles köréhez, továbbá egyetemeken, kórházakban, tudományos intézetekben dolgozó orvosokhoz és a közegészségügy művelőjéhez egyaránt szól, napi orvosi tevékenységben iránymutatóként és hivatkozási alapul szolgál. Az Orvosi Hetilapban történő közlés – a lap következetes szerkesztési elvei, színvonalas és szigorú lektori gárdája és széleskörű olvasottsága folytán – a szerzők számára elismerést és rangot jelent.

A majdnem másfél évszázados orvosi szaklap pályafutása során mindvégig élharcos volt és ma is az a hazai orvostudomány eredményeinek közzétételében, a nem-

zetközi tudományos eredmények ismertetésében. Mind ezek méltóvá teszik az Orvosi Hetilapot, hogy a Magyar Kulturális Örökség része legyen.

Végezetül a Nemzeti Kulturális Örökség Minisztériuma nevében szép eredményeket, a folyóirat kivívott kivételes rangjának megőrzését kívánom Önnek és Önön keresztül a Szerkesztőség és a Kuratórium minden tagjának.”

Az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottsága, Szerkesztősége, a Markusovszky Lajos Alapítvány kuratóriuma messzemenően igyekszik Markusovszky Lajos szellemi hagyatékának megfelelően örködni az Orvosi Hetilap színvonalának megtartása felett, hogy a jövő évezredben is elképzelésének szellemében, de a modern világ adta követelmények alapján megújulva járuljon hozzá a magyar orvosok szakmai fejlődésének segítéséhez.

Fehér János dr.

## Vesaliustól az elektronikus könyvtárig

A mai értelemben vett modern orvosi könyvtárak története hazánkban a Királyi Magyar Tudományegyetem Orvostudományi Könyvtárának megalakulásával kezdődött 1828-ban (9, 10). Az orvostudomány tanárok világlátott emberek lévén tudták, hogy mi szükséges a jó könyvtár kialakításához és hatékony működtetéséhez. Európa számos országában szerzett tapasztalataikat hasznosítva a professzorok maguk közül választották meg a könyvtáros tanárt (például *Semmelweis Ignácot*, *Högyes Endrét*, *Bókay Árpádot*, *Issekutz Bélát*) és alakították a könyv- és folyóirat gyűjteményüket. A korabeli tanártestületi ülési jegyzőkönyvek tanúsága szerint a könyvtár működését, különösen az állománygyarapítás kívánatos mértékét a kari tanács minden évben megtárgyalta és a szükséges pénzt különböző forrásokból rendelkezésre bocsátotta (5, 6). A kurrens kézikönyveket rendszeresen megvásárolták és megvásároltatták, értékes sorozatkiadású (kontinuált) könyveket módszeresen előfizették.

A régi, muzeális értékű könyvritkaságok adományok révén kerültek a könyvtárba. Az egyetemes orvostörténelem klasszikusainak a leghíresebb művei: például az emberi anatómia megújítójának, *Andreas Vesaliusnak* kiemelkedő jelentőségű munkájának első kiadása, a „*De humani corporis fabrica libri septem*” (Basel, 1543). A másik XVI. századból származó könyvritkaság *Avicenna Canon-jának* 1500-ban kiadott latin nyelvű fordítása, amely az orvosi szakma művelőinek több száz éven keresztül alapvető kézikönyve volt. *Paracelsus*, *Morgagni* művei mellett a magyar orvostörténet, iskolateremtő professzorainak *Pápai Páriz Ferencnek*, *Semmelweis Ignácnak*, *Balassa Jánosnak* munkái csaknem hiánytalanul fellelhetők. A könyvtár történetében és állományának gyarapításában kiemelkedő szerepet játszó egyéni-

ségek és adományaik nagyon sok esetben mérföldkövei és korszakai a könyvtár múltjának. A jeles egyéniségek mellett számos nagyon értékes adomány felajánlójának neve maradt ismeretlen. Vesalius híres könyve adományozójának nevére például a mai napig nem derült fény! *Györy Tibor*, *Korányi Sándor* örökbeahagyott könyvtárát különgyűjteményként kezeljük.

Orvostörténeti különlegességgé van számon tartva az orvostudományi hallgatóknak latinul, németül később magyarul készített avatási (inaugurális) disszertációi (18. század végétől a 19. század közepéig). A kéziratos különgyűjtemény nagy becsben tartott része az ugyanebből az időből származó, a végzős hallgatók főként latin nyelvű kórtörténet leírásai (*historiae morborum*).

A könyvek beszerzésével egyidőben a külföldi szakmai folyóiratok beszerzése is megkezdődött, így a máig is egyik legfontosabb folyóiratot a *Lancet*et 1828-tól fizetjük elő. Az *Allgemeine Medizinische Annalen* (Altenburg-Lipcse) 1801-től, az *Annales des Sciences Naturelles* (Párizs) 1824-től, a *Journal der Practischen Arzneikunde und Wundarzneikunst* (Jena-Berlin) 1795-től (megszűnésükig) alkották a folyóirat-gyűjtemény alapjait (11). Az Orvosi Hetilap az alapításától, 1857-től a legfontosabb magyar nyelvű forrása az orvostársadalomnak és ezzel a legkeresettebb és legtöbbet használt folyóirata a könyvtárnak.

Az elmúlt 170 év alatt a könyvtár folyamatosan működve, mindig arra törekedett, hogy kielégítse a legmagasabb szintű kutatási igényeket és szakirodalommal támogassa az egyetemen folyó munkát. A külföldi rangos folyóiratokat alaposan megválogatva szerezték be és tekintet nélkül az esetleges kedvezőtlen gazdasági helyzetre, fönntartották az előfizetéseket. Már a kezdet kezdetén



is köztudott volt, hogy a folyóiratokat rendszeresen, naponta olvasni kell, mivel a frissen megjelent közlemények ismerete biztosítja a naprakész ismereteket.

A világháborúk jelentős mértékben megtépázták a könyvtár folyóirat- és könyvállományát. Külföldi segítséggel és jelentős hazai anyagi források bevonásával sikerült a világégések által okozott károk pótlása, nagyrészt megtörtént az állomány rekonstrukciója is. A 1980-as években történt országos léptékű és nagymérvű külföldi folyóirat előfizetés törlésével járó állománycsökkenés ezt a könyvtárat elkerülte, sőt még bővíteni is sikerült az előfizetett lapok körét. Persze a bővülés mértéke alulmaradt a kíváncsok mennyiségének, főként ha számításba vesszük az orvostudomány fejlődésében minden területen – de főként a diagnosztikában – kimagasló eredményeket hozó 80-as éveket. Az új tudományterületek lapjai – szakmai és anyagi okok miatt – ma is erős válogatással kerülnek beszerzésre, mégis a Semmelweis Orvostudományi Egyetem a mai napig Magyarország legnagyobb és legteljesebb orvosi könyv- és folyóirat-állományával rendelkezik. A több mint 600 folyóirat minden egyes kötete a könyvtárban van, szabad polcon az olvasótermekben, vagy szabad polcon a raktárban.

#### *A technikai forradalom másfél évtizede a könyvtárban...*

Az elmúlt 10–15 év alatt általánossá vált a számítógépek használata az információ terjesztésében és közvetítésében, a könyvtárak új típusú szolgáltatásai között éppen úgy, mint „belső” munkájuk során. Tíz éve sem kellett ahhoz, hogy a klasszikus információforrások száma sokszorosára bővüljön az elektronikus hordozókon (floppy diskette, CD-ROM, merevlemez, DVD stb.) megjelent gyűjteményekkel.

Jelentőségük ma már túlmutat minden eddig elképzelt határon, a papíron nyomtatott könyvek, folyóiratok használata csökken, az életkronikus források használata pedig egyre nagyobb tért hódít. Az is figyelemre méltó, hogy az elsődlegesen „papírról” megszerzett és hagyományosan feldolgozott információkat a számítógépek segítségével további szempontok szerint dolgozhatjuk fel.

A Semmelweis OTE Központi Könyvtára nagy figyelemmel válogatja meg azokat a tudományos adatbázisokat, amelyeket az oktatás, a kutatás és a gyógyítás szolgáltatába állít az egyetem hálózatán – közel 2000 terminálon – a SOTNET-en keresztül (7, 8). A körültekintő válogatás eredményeként olyan tudományos forrásanyagot jelentenek adatbázisaink, amelyek megfelelnek a korszerű követelményeknek és az európai kihívásoknak is. A legfontosabb orvosi adatbázisok mindegyike megtalálható a hálózaton (2, 3, 4). Előfizetéseinket úgy koordináltuk, hogy a lehető legfrissebb információk kerüljenek installálásra, elérhetővé téve ezzel a legjelentősebb kutatási eredményeket. Leggyakoribb a havonkénti frissítés, de néhány információforrást hetente aktualizálunk, úgy mint a világ bármely jelentős egyetemén.

1980-as évek végén a leghíresebb és leggyakrabban használt nemzetközi cikkcím-bibliográfia – az Index Medicus – vált CD-ROM-on elérhetővé Medline néven. Gyakorlatilag ugyanazt a National Library of Medicine (NLM) által előállított adatbázist használja kivétel nélkül

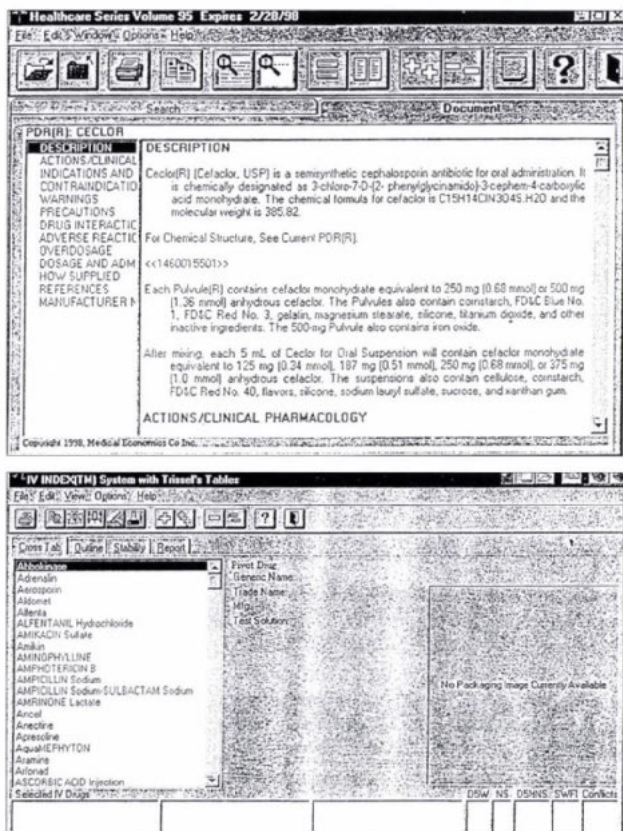
minden CD-ROM kiadó, köztük a legnagyobbak a Silver Platter (Express v. Standard MEDLINE), a Dialog (MEDLINE On Disk) is. Tartalmi különbségek nélkül szolgáltatják a teljes „Index Medicus”-t – ma már több mint 75%-ban kivonatokkal ellátva –, az „International Nursing Index” valamint az „Index to Dental Literature” számítógépre feldolgozott forrásanyagát. Hazánkban mintegy 100 különböző orvosi intézményben és könyvtárban található meg a MEDLINE valamelyik CD-ROM változata!

Az előfizetett adatbázis használata rendszeresen frissített CD-ROM lemezekről történik és a megvásárolt licence-jogok függvényében egyszerre több felhasználó számára is elérhető. A technikai fejlődés és az INTERNET elterjedése azonban olyan kaput nyitott az információ sztrádán, amelyen keresztül bárki „besétálhat” és a legfrissebb tudományos hírek, kutatási eredmények, publikációk között böngészhet. A SOTNET-en keresztül az INTERNET elérés is lehetséges.

Ebben az esztendőben a maga nemében egyedülálló, a hazai orvostársadalom számára pedig csakis a SOTNET-en keresztül elérhető MEDLINE változat vált valósággá: az OVID MEDLINE. Ennek használata során a már ismert NLM adatbázis áll rendelkezésünkre, de a szolgáltatás kibővül egy teljes szövegű infomációs háttérrel. Jelenleg 60 folyóirat teljes cikkanyagával, képekkel, ábrákkal, grafikonokkal, valamint a cikkek bibliográfiával együtt és ezek a MEDLINE-hoz kapcsolva kutathatók. Megítélésünk szerint ez a szolgáltatás típus jelenti az első lépést az elektronikus könyvtár megvalósítása felé. Szem előtt tartjuk azt is, hogy elektronikus formában előfizetett és az olvasók rendelkezésre bocsátott folyóiratok szerves egységet képezzenek a könyvtárban fellelhető lapokkal, ezért a folyóiratokat az adatbázis használata nélkül is lehet „lapozgatni”, tanulmányozni. A felhasználók kíváncsága alapján akár helyben kinyomtatható vagy másolat is készíthető a fontosabb cikkekből. Mód van arra is, hogy a tanulmányozott cikkeket floppy lemezre mentjük vagy akár elektronikus levél (E-mail) formájában továbbítsuk. Ez az első tervezett és a könyvtár által tejesztett elektronikus folyóirat olvasási lehetőség, amelynek nagy előnye, hogy a másolatok után nem kell jogdíjat fizetni, szemben az Egyesült Államokban és Nyugat-Európában elterjedt ADONIS-szal, amelynek szolgáltatásai a hazai egyetemi környezetben rendkívül költségesek lennének!

Az OVID MEDLINE-től függetlenül is folyamatosan, hatalmas léptekben nő az elektronikus formában is közreadott folyóiratok száma. Az összes előfizetett nyomtatott folyóirat mellett ingyenes (pl. Springer-Verlag), illetve méltányos áron (pl. S. Karger AG) érhetjük el az elektronikus változatokat az INTERNET-en keresztül. Az elektronikus lapok tárházát színesítve, egyre újabb – kizárólag elektronikus formában előállított – lapok is léteznek. A szerkesztőbizottsági kontroll hiánya miatt fennálló szakmai hitelességük megkérdőjelezhetősége mellett jelentős szerepet játszanak az elsődleges és gyors információ terjesztésében, az eredmények szinte azonnali publikálásában. A fentiekből látható, hogy az optimális elektronikus szolgáltatási „csomag” megtalálása az útkeresés fázisában sokkal bonyolultabb feladat, mint azt az első látásra hinnenk. Költségarányos (költség/információ optimalizált) választásunk hátterének tényekkel és érvekkel történő





1. ábra: Micromedex® International Healthcare Services keresési felülete CD-ROM használatnál

elemzése azonban túlnőné e cikk kereteit. E helyett egy másik fejlesztési irányt szeretnék bemutatni.

A MEDLINE és más bibliográfiai adatbázis mellett, 1996 végén került installálásra egy merőben új, teljes szövegű, közel harminc modulból álló adatbázis a MICROMEDEX® International Healthcare Series (Computerized Clinical Information System CCIS). Azzal a szándékkal fizették elő, hogy a számítógépes szolgáltatásunkkal közvetlenül magát a gyógyító munkát támogassuk naprakész információval. Nyugat-Európában nincs jelentősebb kórház, klinika vagy egyetem ezen adatbázis nélkül. A CCIS-t arra a célra fejlesztették ki, hogy a leg-sokoldalúbban értékelt klinikai és gyógyszerészeti információkat „beteg közelben” és gyorsan lehessen használni. Az adatbázis amerikai szerkesztői (53 fős Editorial Board) és egy európai orvosokból, gyógyszerészekből álló tanácsadó „team” a teljességre és a kiemelkedő szakmai biztonságra törekedett. A toxikológiai, gyógyszerészeti, sürgősségi ellátással, környezet-egészségügyi és biztonsággal kapcsolatos információk további alegységekre tagolódnak, valamint jól ismert kézikönyvek elektronikus változatával egészülnek ki. A CCIS legfontosabb három kiemelt adatbázisa a DRUGDEX, az EMERGEINDEX és a POISINDEX semmilyen más formában nem került forgalomba, csak számítógépen, INTERNET-en vagy CD-ROM-ról használható! (1. ábra).

A gyógyszer-információ a DRUGDEX System, a többi között a PDR on CCIS, MARTINDALE, KINETINDEX System, DRUG-REAX System, Dosing & Therapeutic

Tools modulokat is magába foglalja. A sürgősségi ellátást az EMERGEINDEX System támogatja. Az „Aftercare Instructions” és a „Patients Education” a népszerűség, illetve a betegek felvilágosításával foglalkozik világosan, érthetően. A SOTE hálózatán az összes modul a maga teljességében használható.

1999-ben kerül bevezetésre az „EMBASE CD 1989+”, a papírhordozón jól ismert Excerpta Medica (Elsevier Science Ltd.) referáló lap összes (41) szekcióját tartalmazó adatbázis. Átfogja a klinikai orvostudomány, igazságügyi orvostan, gyógyszerészet, biotechnológia stb. szakterületeit, főleg európai merítésű 3800 folyóiratot indexelve. Az EMBASE CD európaisága mellett (sokkal kiterjedtebben figyeli és kivonatolja az európai lapokban publikált eredményeket) másik nagy előnye a sokkal gyorsabb frissítés és a sajátos (EMBASE Tree) tárgyszavazási struktúra. Ezt az igen drága adatbázist egy sikeresen megnyert OTKA pályázat révén tudjuk hazánkban először (WAN) hálózaton installálni. E pályázat kapcsán 12 országos orvosi intézettel hoztunk létre konzorciumot lehetővé téve, hogy több ezer orvos használhassa az EMBASE teljes anyagát. Ilyen jellegű vállalkozás még Európában is ritkaság! A konzorcium tagjai számára az EMBASE mellett a SilverPlatter MEDLINE 1966-tól épülő adatbázisa is elérhető lesz, a sokak által már jól ismert módon, WEBSPIRS-en keresztül.

Papírhordozón több mint 20 éve ismert Magyarországon a (ISI) Science Citation Index. A MEDLINE-hoz hasonló forráskutatásra használható. Nagy előnye, hogy az orvostudomány, természettudomány, műszaki tudományok eredményei egy adatbázisban kutathatók. Széles kutatási spektrumot biztosító kereső szoftvere alaposabb tájékozódást tesz lehetővé a tudományos publikációk eltérő szempontok szerinti feldolgozása révén. Ezen túlmenően az adatbázis egyik legfontosabb szolgáltatása a „citációs analízis” készítésének lehetősége. Az SCI-vel kimutatható a nemzetközi elismertség – azaz a hivatkozások – tényszerű igazolása, a közlemények bibliográfiáinak részletes feldolgozásán keresztül. Az adatbázisok ilyen magas szinten történő szolgáltatásának komoly számítástechnikai háttere van (szerver gépek, speciális szoftverek, multimédiás munkaállomások), ezek biztonságos üzemeltetésével tudja szolgáltatásait tovább fejleszteni.

#### Együtt a klasszikus és korszerű könyvtári szolgáltatások

A formájában és tartalmában újszerű „elektronikus állomány” mellett nagy gonddal őrizzük és ápoljuk a régi muzeális könyvgyűjteményt. E lap hasábjain többször is írtunk már a könyvtárban fellelhető ritkaságokról. Nemcsak a vendégeknek mutatjuk meg e különlegeseket, hanem tanulmányozásukra és elmélyült kutatásukra is lehetőség van. Nincs olyan hallgatónk, aki negyedéves korában nem látta volna a könyvtár és az egyetem legféltettebb kincseit, köztük a Vesaliust. A muzeális értékek védelme terén is folytatói vagyunk elődeink gondos értékőrző és értékmentő munkájának. Külön rendelkezések és azok következtetés végrehajtása biztosítja, hogy a késői utódok is láthassák a múlt értékes gyűjteményeit, a könyvtár által féltve őrzött ritkaságokat, múltunkat és múltban gyökerező eredményeinket egyaránt.



Egyetemünk a könyvtár szervezeti egységeként létrehozta saját levéltárát a történeti értékű iratanyag őrzése és alaposabb feltárása céljából. Ez ékes bizonyítéka annak, hogy szándékunk a jelen és a jövő valós értékrendre épülő tisztelete és feltárása. A levéltár munkája nyomán készült többiek között a „Budapesti Orvostudományi Egyetemen végzett orvostanhallgatók jegyzéke 1951–1969” (SOTE Budapest, 1997) című könyv, valamint a Magyar-Kossa Gyula által a könyvtárra hagyományozott képgyűjtemény számítógépes katalógusa.

Könyvtárunk az elmúlt néhány évben nagy lépéseket tett az elektronikus formában megjelenő információhordozók beszerzésére, s a hozzáférés biztosítására. A könyvtárak alapvető funkciója – az évezredekben átalkotó ember által felhalmozott tudás eredményeit megtestesítő könyvek őrzése és mások számára elérhetővé tétele – örök életre megmarad. Amíg felfogásunk szerint az egyre bővülő elektronikus szolgáltatások révén „eltűnnek” a könyvtár falai, legmerészebb álmainkban sem hisszük és reméljük, hogy az elektronikus könyvtár felválthatja a klasszikus könyvtárakat. Szükségünk van az egyre hatékonyabb technikai (számítógépes) megoldásokra, hogy kiegészítsük szolgáltatásainkat és az alternatív elektronikus megoldásokkal segítsük az értékek megőrzését. Az a szándékunk, hogy az egyetem Központi Könyvtára európai színvonalon működjön: hagyományos és új típusú elektronikus könyvtári szolgáltatásai folyamatosan fejlődjenek, az orvostársadalom használja

a könyvtári forrásokat, illetve az általuk biztosított tájékoztatói lehetőségeket a gyógyításban, a tudományos kutatásban és az egyetemi oktatásban!

**IRODALOM:** 1. Rédei L.: A Semmelweis Orvostudományi Egyetem „Historiae Morborum” kéziratok gyűjteményeinek feltárásáról. Orv. Hetil., 1985, 126, 2233–2235. – 2. Semmelweis Orvostudományi Egyetem Központi Könyvtár, 1997. évi jelentés. Budapest, 1998, 18 old. – 3. Semmelweis Orvostudományi Egyetem Központi Könyvtár, 1996. évi jelentés. Budapest, 1997, 20 old. – 4. Semmelweis Orvostudományi Egyetem Központi Könyvtár, 1995. évi jelentés. Budapest, 1996, 20 old. – 5. Semmelweis OTE Levéltára 1/a állag, Magyar Királyi (Pázmány Péter) Tudományegyetem Orvostudományi Kara tanártestületi jegyzőkönyvek 1793–1951. – 6. Semmelweis OTE Levéltára 14/a állag, Központi Könyvtár iratai 1919–1988. – 7. Vasas L.: Jegyzetsorok a könyvtár orvosi és élettudományi adatbázisairól. Orvosegyetem, 1998, 42, 8. – 8. Vasas L.: Magyar egyetemi könyvtárak az információs társadalomban. Megváltozott szolgáltatások, átalakult gyűjtemények. Könyv, Könyvtár, Könyvtáros. 1998, 7, 18–25. – 9. Vilmon Gy.: Képek a 150 éves Budapesti Orvosegyetemi Könyvtár múltjából. Orv. Hetil., 1979, 120, 96–99. – 10. Vilmon Gy.: A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Központi Könyvtárának fejlődése (Történeti vázlat): In: A magyar orvostudományi könyvtárügy és információ harmadik évtizede. Szerk.: Székely Sándor, Budapest, OOKDK., 1979, 169–185. old. – 11. Vilmon Gy.: A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Központi Könyvtáráról. Orvosi Könyvtáros, 1985, 25, 82–99.

Vasas Livia dr.

### Marik, P. E.: Intenzív terápiás zsebkönyv

Jelen kötet tömörségével, pontokba foglalt szerkezetével, algoritmusaival kiválóan alkalmas arra, hogy gyors információkkal szolgáljon az orvosnak, elsősorban a betegágy mellett, a mindennapos klinikai munka közben. Fontosabb fejezetei: Légzőrendszer, Cardiovascularis rendszer, Metabolikus és endokrin problémák az intenzív osztályon, Gastrointestinalis rendszer, Neurológia, Fertőző betegségek, Egyéb intenzív terápiával kapcsolatos kérdések. A művet Diószeghy Csaba dr. fordította.

Ár: 2950,- Ft

A kötet kapható a kiadó megújult boltjában, a Springer Böngészőben, Budapesten a Múzeum utca 9. szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítói helyein (a Springer Kuckóban, Budapesten a Kapás utca 22-ben és a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, a Kőhid utca 17-ben.)

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu



Springer

### Megrendelőlap

(OH 99/30.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a Marik: Intenzív terápiás zsebkönyv című könyvet ..... példányban, 2950 Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a postaköltséget a kiadó rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
aláírás



# Közlemény a székesfővárosi szent István-kórházból. Adatok a heges pylorus szűkületek műtéti kezeléséhez<sup>1\*</sup>

Herczel Manó dr. egyetemi m. tanártól.

Gyomorműtett betegek bizonyos százaléka szövődményes pneumoniának szokott áldozatul esni. Keresték és keressük most is annak okát; és utóbbi időben, különösen Cserny klinikájából eredő közlemények arra hívták fel a sebészek figyelmét, hogy egyrészt a műtét után túlságosan szorosan alkalmazott haskötések, melyek – különösen férfiaknál – az abdominalis légzést gátolják, másrészt a légzési mozgásoknak, a hasas és a bordaív egymáshoz való közelségéből eredő fájdalommassága következtében a betegek önkéntelenül csak felületesen lélegzenek, a mi a pneumonia létrejöttét előmozdítaná.

En magam is osztom ugyanezt a felfogást, de részemről ezen körülményeknél nagyobb fontosságot tulajdonítok a narcosisnak a pneumonia fellépésében. E nézetem megerősítésére szolgáljon a következő három eset.

A heges pylorus szűkülettel bíró első két beteg oly rendkívül elgyengült állapotban került az osztályra, hogy járni sem tudtak és súlyban a végletekig (30 és 35 kg.-ig) lefogytak. Épen ezen körülményeknél fogva, a narcosis deletaer hatásától tartva, a műtétet Schleich-féle local-anaesthesia-ban Murphy-gommbal végeztem. Mindkét eset teljesen láztalanul gyógyult és a betegek, mint látható, kitűnően összeszedték magukat.

A harmadik esetben, mely relative jól conservált férfit (súlya 44 kg.) illet, a műtétet narcosisban végeztem. A hasúr megnyitásával kitűnt, hogy a pylorus jóindulatú heges szűkülete van jelen s ezért a gastroenterostomiát ez esetben varratokkal létesítettem. Tapasztalataink szerint ugyanis jóindulatú szűkületeknél előnyösebbnek látszik a varratok alkalmazása, mivel a Murphy-gommbal végzett műtéteknél, a mint ezt már több ízben hangsúlyoztam, mindig előfordulhat, hogy a gyűrű visszaesik a gyomorba. Az 50 perczig tartott narcosisban 20 gm. chloroform lett elhasználva. Műtét utáni napon a betegen csekély hőemelkedés mutatkozott, harmadnapra pedig erős láz, szapora légzés, tompulat és számos zöreje a bal alsó lebeny felett a pneumonia jelenlétét kétségtelenné tették. Ez a súlyos complicatio a beteg életét több napon át veszéllyel fenyegette, szerencsére azonban a folyamat a bal alsó lebenyre localizálva maradt és utóbb zavartalanul lefolyt.

A mi a Schleich-féle anaesthesia-ban végzett műtéteket illeti, ki kell emelnem, hogy a hasfal megnyitása az infiltratio érzéstelenítés hatása alatt teljesen fájdalomtalanul, a gyomor és colon kigördítése, valamint a gyomor és

belek varrása és fixálása minden anaestheticum híján mondhatjuk szintén fájdalomtalanul eszközölhető; ellenben a jejunum legmagasabb kacsának felkeresésénél elkerülhetetlen vonaglás igen heves fájdalmakat okozott a betegeknek. Ki kell azonban emelnem, hogy a hasúri szervek érzéstelensége mindenek szerint egészen individualis dolog, a mennyiben voltak olyan eseteim is, a hol a hasúrnek local-anaesthesia mellett való megnyitása után épen a gyomor és colon nagyfokú peristaltikus nyugtalansága és érzékenysége miatt a betegeket műtét közben narcotizáltatnom kellett.

Néhány szót még a műtéti módszer megválasztásáról a gyomorbélsipoly létesítésénél.

Utóbbi időben több sebész, így a Bergmann-féle klinika is visszatér a régi Wölfler-féle gastro-enterostomia antecolica anteriorhoz, a mely szerint a vékonybélkacsot a colon transversum előtt vezetjük fel, hogy azt a gyomor mellső falába beilleszszük. Ez az eljárás kétségtelenül egyszerűbb és valamivel gyorsabban kivihető, mint a Hacker-féle methodus; de nem kevésbé kétségtelen az is, hogy néha összenövések jönnek létre a gyomor és a hasfal között és ennek a complicationnak a lehetősége egymaga olyan hátránya a műtétnek, a mely mellett a technikája nyújtotta előnyök elenyésznek. Ezzel szemben gastro-enterostomia retrocolicánál a statikus viszonyok jobban megközelítik a normalis állapotot és így a műtét sokkal ideálisabb is, csak két körülményre kell ügyelni, a melyeket egyébként e helyütt már évekkel ezelőtt és azóta is több ízben hangsúlyoztam: 1. a gyomorhoz vezető bélkacsot nem szabad túlságos rövidre venni, különben megtörténhetik, hogy a duodenum vízszintes, alsó ágánál a gerincoszlophoz is rögzített bél húrszerűleg megfeszül; 2. az odavezető kacsot a sipolynylás felett a gyomor hátsó falán néhány varrattal magasan kell rögzíteni, hogy a vékonybél mesenterialis részéből sarkantyú ne képződhessék, a mely a gyomorbennék szabad lefolyását gátolná. Ezen cautelák mellett – egy eset kivételével, melyet különben az egyesületnek gyógyultan bemutatam és a melyben a Murphy-gyűrűnek a varratok által történt vongálás képezte az akadályt – a bélpassage elégtelensége, illetve zavara folytán számtalan esetem közül egyetlen egyet sem veszítettem el.

A Murphy-gyűrűk távozását a két első esetben az ápoló személyzet megbízhatatlansága folytán nem constathattuk s így azt hittük, hogy azok visszaestek a gyomorba. A körözött, Donáth tagtárs által felvett Röntgenképek szerint azonban a gombok sem a gyomorban, sem a bélhuzamban nem fekszenek.

<sup>1</sup> Betegek bemutatásával előadatott a közközházi orvostársulat 1899. április 9-iki szakülésén

\* 100 évvel ezelőtt írták.



I. Lúgmérgezés folytán keletkezett pylorus szűkület Schleich-féle érzéstelenítés mellett műtött esete.

D. Zs. 21 éves, puella publica, ki már több ízben részesült antiluetikus kezelésben, 1898. október hó 1-jén véletlenségből marólugot ivott. A szt. János-kórházba vétette fel magát, ott súlyos lázas betegségbe esett. Négy hét múlva lázai megszűntek ugyan, de gyomrában állandóan fájdalmai voltak, melyek időnként kólikaszerű jelleget öltöttek. Hatodik hét folyamán, a mint először evett húsételt, az étkezés után négy órával kihányta. Ezen idő óta naponként hány, néha többször is napjában, hányás után a fájdalmak némileg enyhültek. Állapota a kezelés dacára nem javulván, a kórházat elhagyta, de otthon még sűrűbben hányt és mindinkább gyengült, miért is Hochhalt főorvos úr osztályára vétette fel magát, hol diaetikus kezelésre és gyomormosásokra állapot alig javult, beteg a híg ételeket is kihányta, úgy hogy végbélbeöntésekkel kellett táplálni, erejében mindinkább hanyatlott, miért is Hochhalt főorvos úr a beteget műtét céljából szíves volt osztályomra áttenni.

Felvételkor a nagy fokban lesoványodott, 30 kg. testsúlyú vérszegény nőbeteg járni csak nagy megerőltetéssel tud. Mellkasi szervei épek, gyomor alsó határa felfúvás-kor háromujnyira ér a köldök alá, nyomásra kissé érzékeny, tumort tapintani nem lehet.

Próbareggeli után 1 órával a gyomorból sűrű, kásaszerű váladékot lehet nyerni, mely szabad sósavat bőven tartalmaz, tejsav nem mutatható ki.

Beteg naponként hány étkezés után rendetlen időközben. Mindezek után jóindulatú, heges pylorus stenosisra tettem a diagnoszt és miután tápcsőrékkel a beteg erőbeli állapotát némileg emeltük, már január 14-dikén akartam a gastroenterostomiát végezni, de midőn ezen napon puha csővel gyomormosást végeztünk, azon friss véralvadékok ürültek. A gyomormosást azonnal félbeszakítottuk és a műtétet elhalasztottuk. A beteg még aznap  $\frac{3}{4}$  liternyi sűrű, vörösesfekete véres folyadékot hányt, acut anaemia tüneteit mutatta, igen elesett; kellő kezelésre a vérzés, mely mindenek szerint gyomorfelekélyből eredt, megszűnt ugyan de két nap múlva újabb complicatióként az egész szájjüreg elborító soorküteg lépett fel, mely a beteget majdnem két héten át kínozza, táplálkozását még jobban gátolta. Miután a beteg időközben annyira elgyengült, hogy járni sem tudott, a február hó 11-dikén végzett műtét alkalmával a narcosistól elálltam a Schleich-féle local-anaesthesia szorítottam. 40 cm<sup>3</sup> II. számú Schleich-féle oldatnak befecskendésével a bőrt a köldök és kardnyújtvány között 10 cm.-nyi hosszban sikerült annyira érzésteleníteni, hogy a hasüreg megnyitása fájdalommal nem járt. Az előtoluló bélkacsokat lapos, összevarrt tömlőkkel tartottuk vissza. A gyomor és vastagbél kigördítése alig okozott némi fájdalmat, de a bél megkeresése már igen erős fájdalomnyilvánulással járt. A mint azonban a gyomor, melynek pylorikus részén, főleg a kis curvatura mentén tömött, a pylorusra átterjedő heget lehetett tapintani, és a bél kellőleg elő volt húzva, a műtétnek legkényesebb részét a gyűrűk behelyezését épen úgy lehetett végezni, mint narcosisban, mert a tűszúrások, a gyomor és bél bemetszése egyáltalában semmiféle fájdalmat sem okoztak, a beteg teljesen nyugodtan feküdt, absolute nem feszített. Gastroenterostomia retrocolia, négy seroserosus támogató-

varrat alkalmazása után a mesocolonban ejtett hasadék széleit 2-2 varrattal a gyomorhoz odatűztem. A műtét eddig 31 perczig tartott. A gyomor és bél visszahelezésénél a beteg kissé feszített ugyan, de sebszélek alá tolt lapos törlővel sikerült a széleket és csepleszt annyira visszatartani, hogy a bőr varrásánál, a mi már meglehetősen fájdalommal járt, elő nem toltak. Az egész műtét-nél a hasseb varrása okozta a betegnek a legnagyobb fájdalmat.

A lefolyás idealis volt. Beteg már a műtét napján kapott kávéskanalanként tejet, éjjel jól aludt, szelek másnap spontan mentek. Nyolczadik napon eltávolítjuk a per primam gyógyult hassebből a varratokat. 12. napon a beteg vagdalt csirkét kap. A gyűrűt ugyan az ápoló személyzet a bélsárban meg nem lelte, de mint a Röntgen-photographia mutatja, nincs sem a gyomorban, sem a béltractusban. Beteg 2  $\frac{1}{2}$  hónap alatt 14 kg.-ot hízott, műtét óta nem hányt.

Érdekes ezen esetben azon körülmény, hogy sem a garat, sem a bárzsing a marólúg hatása alatt nem szenvedett, a mi arra enged következtetni, hogy az oldat nem volt túlságosan concentrált. Vastag bárzsingsonda akadálytalanul volt vezethető a gyomorba. A beteg a lúgoldatot este fél 10 órakor itta, tehát nem sok idővel a vacsora ideje után, a mikor emlékezete szerint folyadékot is vett magához. Ekként értelmezhető, hogy a már telt gyomorba jutott lúgoldat a gyomorbennék felszínén úgyszólván végig fut és így hamar eljut a vulnerabilis pylorushoz, mely felé a gyomor peristaltikus mozgása is préseli.

Tény az, hogy elég gyakran látunk marólúgmérgezés következtében pylorus szűkületeket a nélkül, hogy a bárzsing kimutathatólag szűkülve lenne. Így pl. néhány hét előtt bonczolt Genersich tanár osztályomról egy 42 éves beteget, ki már végkimerült állapotban került az exitus előtt pár nappal hozzánk, úgy hogy operálni már nem lehetett. Az öngyilkossági kísérlet 3 hónappal történt a halál előtt. A bonczolat kiderítette, hogy a pyloruson a marólúg hatásaként egy igen erős, főként heges szűkület áll fenn, míg a bárzsing lumene alig volt szűkülve, mert a legvastagabb sondával könnyen lehetett áthatolni.

II. Jóindulatú pylorus szűkület miatt Schleich-féle érzéstelenítéssel végzett gastro-enterostomia retrocolica gyógyult esete.

D. Mártonné, 45 éves magánzónő 10 év óta szenved gyomortáji fájdalmakban, melyek főleg nehezebben emészthető ételek után léptek fel, sűrűn bőföggött, étvágyát elveszítette. Négy év óta hány, eleinte 1-2-szer hetenkint, néhány hónap óta majdnem naponkint. Fekete hányadékot és fekete széket több ízben észlelt. Négy hónap óta a folytonos hányás következtében annyira elgyengült, hogy nagyobbbrészt az ágyat kell őrizni. Állapota, dacára a legkülönbözőbb gyógykezeléseknek, mindinkább súlyosbodott, míg Hári kartársunkhoz fordult, ki szíves volt a beteget osztályomra utasítani.

Felvételkor a lesoványodott, igen vérszegény, gyenge nő nagyfokú cachexia jeleit mutatja, testsúlya 35 kg., járni nem tud. Mellkasi szervei épek, hasa puffadt. Gyomor tájékán zárásra élénk loccsanás hallható. A felfújt gyomor alsó határa 2 ujjnyira van a symphysis felett, felső határa a kardnyújtvány és köldök közötti távolság



közepén vonul el. Próbareggeli vizsgálata sok szabad sósav jelenlétét és tejsav hiányát mutatta ki. Mindezek után, daczára a feltűnő cachexiának, *jóindulatú pylorus stenosisra tettem a diagnosist*. A gyomor motorikus insufficienciáját megszüntetendő, 1898. február 11-dikén *gastroenterostomia retrocolica posteriort végeztem a betegen*. Tekintettel a beteg nagyfokú elesettségére, mely narcosist semmi esetre sem engedett meg, ezen esetben is a *Schleich-féle érzéstelenítést* alkalmaztuk és gyűrűvel végeztük a gyomor és bél egyesítését. A kardnyújtvány és köldök közötti területen a linea albába 50 gm. II. számú Schleich-olajat injiciáltunk, a hasüreget 9 cm.-nyi hosszban megnyitottuk a nélkül, hogy a beteg fájdalmat érzett volna. A gyomor az elülső hasfalhoz több helyen régi álhártyák által oda volt növe, ez által ki-gördítése nehezebben ment. A gyomor hátsó falán a pylorusra elterjedő és azt szűkítő, körülbelül 2 ezüstforintnyi kiterjedésű lapos tumorszerű resistentiát lehetett tapintani, melynek természete annál is inkább két-séges volt, mert az omentumban számos egészen babnyira megnagyobbodott mirigyet lehet tapintani, mely körülmény carcinoma mellett szólana, míg másrészt a jelenlévő régen lezajlott perigastritisből eredő összenövések inkább lobos, vagyis gyomorfekély okozta stenosisra vallottak. A beteg a műtét alatt némi cocainrészség tüneteit mutatta, a mi csillapíthatatlan bőbeszédűségben nyilvánult. Különben a műtét lefolyása megegyezik az előbbiével. A gyűrűk beillesztését a beteg teljes nyugalomban tűrte. Három sero-serosus támogató varratot alkalmaztunk, a mesocolon hasadékanak széleit 2-2 varrattal fixáltuk. Végül vizsgálat céljából 2 megnagyobbodott omentalis mirigyet kiirtottunk, azután a hassebet zártuk.

Ezen esetben is a hasseb varrása élénk fájdalomnyilvánítással járt és a hasfalak erős feszítését váltotta ki, úgy hogy itt is a bőrseb varrásánál éreztük leginkább a narcosis hiányát. *Genersich* tanár úr vizsgálata szerint a kiirtott mirigyek nem voltak rákosan infiltrálva, hanem lobos túltengést mutattak és így diagnosisunk helyessége, beigazolást nyert.

*Lefolyás* kedvező volt. Műtétet követő napon spontan szék, legmagasabb esti hőmérsék 37,9°. Nyolczadnapon eltávolítottunk a varratok. A gyűrűt a székletében nem találtuk ugyan meg, de az x-sugarakkal való átvilágítással ez esetben is meg lehetett állapítani, hogy az a gyomorba vissza nem esett, nyilván észrevétlenül kiürült. Hat hét folyamán magas lázak kíséretében bűzös székkal járó enteritis lépett fel a betegnél, a mi erőbeli állapotában nagy visszaesést okozott ugyan, de jelenleg ezt is kiheverte, teljesen jól van, műtét óta nem hányt, testsúlyban 10 kg.-mal szaporodott.

III. *Pneumoniával complicált gastroenterostomia gyógyult esete.*

Z. F. 46 éves, kőműves, ifjú korában typhust állott ki. Két év előtt étvágyát elveszítette, étkezés után néhány órával gyomrában heves, égető fájdalmak léptek fel, melyek rendszeren egy óra hozzat tartottak. Egy év előtt hányni kezdett, eleinte csak ritkán, utóbbi időben naponként. A hányás étkezés után 3-4 órával jelentkezett, sok meg nem emésztett ételmaradékot tartalmazott, fekete vagy véres soha nem volt. Étvágytalansága fokozódott, igen elgyengült, rendes munkáját végezni nem tudta, 1898. évi február 27-dikén osztályunkra vétetett fel.

*Felvételkor* a halvány, lesóványodott férfibeteg testsúlya 44 kg., mellkasi szervei épek, hasa puha, tumor sehol nem tapintható. Gyomor felfújva a köldökig ér. Próbareggeli után nyert váladékban, mely néha igen bő, 500 gm.-nyi volt, tejsavat kimutatni soha nem sikerült, sósav tartalma igen változó volt, néhányszor teljesen hiányzott. Gyomormosásnál három ízben friss véralvadékok ürültek a csövön. *Jóindulatú pylorus stenosisra tettük a diagnosist és 1899 márczius 23-dikán gastroenterostomiát végeztünk a betegen*. Chloroform-narcosisban a hasüreget megnyitottam, a gyomron, a kis görbület mentén kétujjnyi széles, mintegy 5-6 cm. hosszú tömött, hegszerű resistentiát lehetett tapintani, mely a pylorusra is áterjedt. A pylorusához a visszahajtott nagy cseplez csomó alakjában oda volt növe. Az omentumban számos borsónyi mirigy tapintható; egyet vizsgálat céljából kiirtunk, a belet a gyomorral Hacker-módszer szerint 22 első és 22 másodosoros csomós varrattal egyesítjük, a mesocolonban ejtett seb széleit 2-2 varrattal a gyomrhoz rögzítjük. A hassebet zárjuk. A kötést Czényi cikkének hatása alatt csak lazán tűzzük össze.

*Lefolyást* complicálta a bal alsó lebenyben fellépett pneumonia. Műtét utáni napon esti hőmérsék 37,8, harmadnap 38,5°, *szelek mennek, has nem fájdalmas*, légzés felületes, pulsus irregularis, perccenként 120, bal alsó tüdőlebeny felett tompulat. Negyedik napon a tompulat felett éles hörgi légzés hallható, légzés felületes, szakadozott; beteg, daczára az expectorantiáknak, csak keveset köhög, fekvését négy óránként változtatjuk, legszívesebben azon oldalán fekszik, melyen a pneumonia van; ötödik napon a láz kissé esik, a pneumonia nem terjedt; kilenczedik napon beteg láztalan, pulsusa még mindig kissé rendetlen. Ezentúl normalis lefolyás. Huszadik napon a beteg felkelt. Jelenleg igen jól van, műtét óta nem hányt, nem teljes négy hét alatt 4 kg.-ot hízott.

*Genersich* tanár úr vizsgálata szerint a kiirtott nyirokmirigyek rák jeleit nem mutatják. A folliculusok feltűnő nagyok, a nyiroksinusok tágak, világos endothel-sejtekkel és sötéten festődő lymphocyttákkal vannak megtöltve. Diagnosis: *hyperplasia inflammatoria*.

## Kommentár

*Herczel Manó dr.* „Közlemények a székesfővárosi szent István kórházból. Adatok a heges pylorus szűkületek műteti kezeléséhez” c. éppen 100 évvel ezelőtt megjelent eredeti közleménye – sebészi szempontból – mindenképpen a kiemelkedő munkák közé tartozik. Neve, a ma élő sebészek között is ismert, gyógyító munkája is elismert. Sebészi tevékenysége arra az időre esik amikor a gyomorsebészet – billrothi iskola hatására – forradalmi korszakát élte. Korszerű gondolkodása, az új iránti fogékonysága tette lehetővé, hogy hazai viszonylatban az akkor legmodernebb műteti megoldásokat alkalmazza, és tapasztalatait közölje.

Vajon van-e közleményében olyan megfigyelés, amely a ma élő sebész számára is mérvadó, felhasználható? Igen van: ma, az antibiotikumok korában is problémát jelent a postop. szakban fellépő pneumonia. A század elején ez gyakran végezetes volt. Herczel azon megfigyelése, hogy a gyomorműtét után – főleg férfiaknál a hasi légzés miatt – a nagyon szorosan felhelyezett



haskötő felületes légzést és ennek okaként pneumoniát okozhat, ma is helytálló.

A század elején vita tárgyát képezte, hogy a gastroenteroanastomosis (GEA) melyik formáját alkalmazzák, az antecolica anteriort, vagy a retrocolica posteriort? Herczel az utóbbi mellett foglalt állást, annak ellenére, hogy Európában legtöbb sebész az előbbit preferálta. A közleményében leírt előny ma már nyilvánvaló, de a technikai „lépések” is, amelyeket két pontban foglal össze. A ma sebésze sem tudná precízebben megfogalmazni a GEA retrocolica posterior pontosabb műtéti technikáját.

„A mesocolonon ejtett hasadék széleit 2–2 varrattal a gyomorhoz odatűztem”, írja a Szerző. Ezen néhány öltésnek – annak idején – óriási jelentősége volt, mert amíg ez nem történt meg, nagyon gyakran – a mesocolon nyílásán keresztül – a vékonybélkacsok egy része a supramesocolicus térbe került, amelyeket a mesocolonon ejtett nyílás szélei stranguláltak. Létrejött a strangulációs ileus, amely a beteg számára a végzetét jelentette. Ma ezen öltések „behelyezése” elmulasztása műhibának minősülne.

Csak nosztalgiával lehet visszagondolni azokra az időkre, amikor a szakemberek időként összejöttek és elért eredményeiket a beteg bemutatásán keresztül demonstrál-

ták. A Szerző is ezt tette, és csak ezt követően írta meg közleményét. Kár, hogy ez a hagyomány – rohanó életünk miatt – néhány évtized óta teljesen kiment a „divatból”.

Herczel Manó azonban nem csak a gyomorsebészet terén volt egyik hazai úttörő. A nevezetes budapesti 1909-es Nemzetközi Orvos-Kongresszusnak is – amely az appendicitis, „perithyphlitis” kezelésével foglalkozott – aktív szereplője, iránymutató személyisége volt. Elutasította a Lenhartz-féle punkciót – a periappendicularis tályog kialakulása után – és csak a széles incisiót tartotta helyesnek a tályog kiürítésére. Egyértelműen állást foglalt amellett, hogy az appendicitis-mortalitás csak a diffúz peritonitis megelőzésével, vagyis a korai műtéttel csökkenthető. Ez az álláspont előremutató volt, ma is helytálló.

Ezen rövid „kommentálás”-nak nem volt, és nem lehet az a célja, hogy Herczel Manó életét, kiemelkedő sebészti tevékenységét egészében ismertesse. Csak arra kívántam felhívni a figyelmet, hogy – eredeti közleményének olvasásakor – tisztelettel és elismeréssel adózunk személyének, és mindazon nagyszerű elődeinknek, akik a hazai orvostudomány kiemelkedő egyéniségei voltak.

*Ihász Mihály dr.*

## Meghívó

Az Országos Alapellátási Intézet és a Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) tisztelettel meghívja az egészségügy minden szereplőjét, érintettjét az

## ORSZÁGOS ALAPELLÁTÁSI KONGRESSZUS 1999

rendezvényre, amely első alkalommal 1999. október 28–30. között kerül megrendezésre Budapesten.

Nagyon nagy várakozás előzi meg az 1999. októberében az Országos Alapellátási Intézet által rendezett és a MOTESZ által szervezendő Országos Alapellátási Kongresszust, amely a családorvosok, házi gyermekorvosok, szakorvosok, védőnők és alapellátási szakdolgozók országos találkozója. A rendezvényen való részvétel mindenki számára hivatalos továbbképzésnek minősül.

Magyarországon eddig még nem volt példa hasonló jellegű és méretű országos konferenciára, amely az *alapellátásban dolgozók teljes vertikumát* érinti. Szeretnénk, ha a terveink szerint évente megrendezendő kongresszus a szakma számára az év egyik legfontosabb tudományos és társadalmi eseménye lenne: az egészségügyi dolgozók és gyártók fóruma, tudományos konferenciák, kerekasztal-megbeszélések helye, és egyúttal személyes találkozások, kapcsolatfelvételek, véleménycserék, üzletkötések, egyezségek színtere.

A kongresszus első napján szakmapolitikai plenális ülésen, a következő két napon pedig szakmai találkozókon és kerekasztal konferenciákon vitatják meg a résztvevők saját szakmájuk égető problémáit, és keresnek válaszokat az eddig meg nem válaszolt kérdéseikre.

Az Országos Alapellátási Kongresszus 1999-re sok szeretettel várunk minden érdeklődőt, aki az alapellátásban dolgozik, de várjuk a gyártókat, a gyógyszerészeket és a gyógyszergyárákat. Sokunkat...

Találkozunk az Országos Alapellátási Kongresszus 1999-en.

*Dr. Riesz Tamás*  
Országos Alapellátási Intézet főigazgatója

További információért kérjük tisztelesen meg bizalmával:  
MOTESZ Kongresszus- és Kiállítás-szervező Iroda 1051 Budapest, Nádor u. 36.  
Tel.: (1) 311-6687, (1) 312-3807, Fax: (1) 383-7918, E-mai: motesz@elender.hu



## Mikrobiológia és fertőző betegségek

Egy tenyésztethető „*Gastrospirillum hominis*” (*Helicobacter heilmannii*) jellemzése, melyet humán gyomor mucosából izoláltak. Andersen, I. P., Boye, K., Blom, J. és mtsai (Departments of Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark) J. Clin. Microbiol., 1999, 37, 1069–1076.

Számos közlemény számolt be arról, hogy hajlott pálcá-, vagy spirális alakú mikrobák gastritist válthatnak ki emberben, állatokban. Az érdeklődés azután vált intenzívebbé, miután Warren és Marshall 1983-ban sikeresen tenyésztette és leírta a *Helicobacter pylori*t összefüggésben a gastritisekkel, ill. a pepticus fekélyekkel. 1987-ben Dent és mtsai leírtak egy pleomorf, gyakran spirális formájú mikroorganizmust histológiai alapon a gyomor mucosájában és *Gastrospirillum hominis*nek nevezték. Számos utánvizsgáló dyspepsiás, esetenként ulcusos betegekben előfordulását 0,2–0,6%-osnak találtak Európában, 4%-osnak Kínában. Nem igazolták azonban jelenlétének összefüggését a gyomor gyulladásos folyamataival. Solnick és munkatársai a mikroba biopsiás anyagának 16S rRNS génjének elemzése alapján javasolták a *Helicobacter heilmannii* nomenclaturát. Végül 1997-ben Stolte és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a gyomor lymphomáiban az ágens gyakoribb, mint a *H. pylori*.

A jelen közlemény beszámol a *G. hominis* sikeres tenyésztéséről gastritis beteg biopsia mintájából, hasonló microaerophil tenyésztési feltételek mellett lóvéres agaron 3–7 napos tenyésztési idő mellett. A fiatal tenyészetek morfológiája inkább coccoid, csak később öltönek a mikrobák spirális formát. Nem sikerült eldönteni, hogy csillói mono- vagy bipolarisak. Leírják telep morfológiái (nem elkülöníthetők a *H. pylori* telepeitől), biochemiai sajátosságait (oxidáz, kataláz, nitrit, nitrát és ureáz pozitív) és széles körű érzékenységet különböző antibiotikumokkal szemben és a jellemző rezisztenciát nalidixav ellen.

Elemmezve a 16S rRNS sequentiát taxonómiaiilag egyértelműen *Helicobacter* speciesnek kell besorolni. Közlebb áll azonban az állatokra adaptált *Helicobacter* speciesekhez, mint a *H. felis* (macska) és a *H. bizzozeronii* és *H. solomonis* (kutyák), mint a *H. nemestrinae* (primates) és *H. pylori*, valamint a *H. acinonychis* (gepárd) fajokhoz. Óvatosan a fentiekből arra következtetnek, hogy állati eredetű.

[Ref.: A *H. pylori* sikeres tenyésztése és nem utolsó sorban klinikai jelentősége nyilván inspiráló hatású más eddig nem tenyésztett, a gyomor, vagy bél mucosa biopsiás mintáiban található mikrobák kutatására. Mi sem bizonyítja ezt jobban, hogy mióta biopsiás mintákat egyáltalán vizsgálnak jó szemű pathologusok, már kezdettől fogva észleltek ezekben mikroorganizmusokat. Hogy hány speciesről van szó és milyen esetleges klinikai jelentőségük van – annak alapfeltétele a sikeres tenyésztés, mely egyetlen kiindulási pontja lehet a biokémiai, patomechanikai, epidemiológiai és klinikai vizsgálatoknak. A konkrét esetben egyáltalán nem bizonyított, hogy a tenyésztett mikroorganizmus azonos-e azokkal, melyeket korábban leírtak, sőt különösen fontos lenne eldönteni azonosságát azzal, melynek prevalenciáját gyomorral lokalizálódó lymphomák kapcsán észlelték. Természetesen a konkrét esetben megvan annak esélye, hogy akcidentálisan került a *H. heilmannii* (?) az emberrel igen szoros kontaktusban lévő háziállat „kedvenceiből”, de fontos lépés lenne itt persistentiájának tisztázása, mielőtt esetleges pathológiai jelentőségének felderítése megkezdődne.]

Kétyi Iván dr.

## Szív- és érsebészet

**Transmyocardialis lézer revascularisatio refrakter anginás betegeken: randomizált kontrollvizsgálat.** Schofield, P. M., Sharpies, L. D., Caine, N. és mtsai (Papworth Kórház, Cambridge, Norfolk és Norwich Kórház, Norwich és Egészségügyi Gazdasági Kutató Csoport, Brunel Egyetem, Uxbridge, Anglia): Lancet, 1999, 353, 519–524.

A kutatócsoport egyszerűen fogalmazva hagyományos módszerrel inoperabilis angina pectorisban szenvedő betegeknél vizsgálta a lézertechnika alkalmasságát.

A megfigyelésből kizárták azokat, akiknél a várható élettartam – egyéb okokból – nem volt több 12 hónapnál, akik ejectiós frakciója 30% alatt volt. 1993–1997 között 312 beteg közül 188-at vontak vizsgálat alá. A kontroll 3,6 és 12 hónappal a beavatkozás után történt, miközben a szokásos antianginás kezelést kapták.

A 188 beteget két csoportra osztották: 94 csak konzervatív, 94 transmyocardialis revascularisatiót kapott. Radionuclearis perfúziós vizsgálatokat végeztek az eredmény objektív utánkövetésére.

Kis anterolateralis thoracotomiából feltárták mozgó szíven az ischaemiás területet és lézer segítségével (PLC Medical System, 1000 W széndioxid készülőléssel 850 W csúcsteljesítmény, 1 belövés egy összeköttetéshez, 80 J, diastolében alkalmazva R hullám vezérléssel) az átjárható coronaria hátsó falán a myocardium felé esetenként nem több, mint átlagosan 30 csatornaképzéssel (6–75) revascularisálták a szívizmot. UH segítségével ellenőrizték az új csatornákat, amelyek átlagosan 1 mm átmérőjűek voltak. A beavatkozás 30 percig tartott átlagosan. Precíz statisztikai felmérést készítettek.

A két csoportból (94–94) 11, illetve 17 nem volt követhető, tehát 83 konzervatív és 77 operált beteg volt vizsgálható 1 év után. A közlemény mindkét csoportban kitér: nő-férfi arányra, súlyossági besorolásra, ejectiós fractióra, anamnesztikus adatokra, rizikófaktorokra. Kaplan-Meier túlélési statisztika szerint elemeztek. Szignifikanciát számoltak. Járatási próba, nitrátszükséglet alapján 12 hónap után hasonlították össze a két csoportot.

Érdekes, statisztikailag alig elemezhető tény, hogy az operált csoportban a járattási próbát gyakran nem angina, hanem dyspnoe és fáradtság miatt kellett megszakítani.

Az irodalomban 9–10%-os, jelen munkában 5%-os volt a perioperatív mortalitás. Az eredmények nem meggyőzőek:

– A treadmill idő hosszabb az operált, mint a konzervatív csoportnál 12 hónap után.



- A 12 perces sétatávolság nem mutat szignifikáns különbséget.

- A 12 hónapos túlélés 89% az operáltaknál és 96%-os a konzervatív csoportban ( $p = 0,14$ ).

- A Kanadai Cardiovascularis Társaság 11 pontos angina definíciója (score for angina) szerint a tünet 25% (18) az operált és 4% (3) a konzervatív csoportnál 12 hónap után.

A 26 irodalmi citátumot tartalmazó megbeszélés eltérő véleményeket mutat be. Pl. pozitron emissziós tomográfiával (PET) subendocardialis perfusio többletet nem lehetett kimutatni. A közlemény az eljárás alkalmazási jogosságát megkérdőjelezi. További kutatást tart szükségesnek.

[Ref.: a közlemény olvasásakor néhány gondolat merülhet fel az olvasóban:

- Objektív, kellő számú vizsgálat a nagy nemzetközi kongresszusokon bemutatott új eljárás kritikáját adja.

- A felmérés igazolja, hogy a mechanikus, kórtani elképzelést mellőző szemlélet (csatornaképzés még nem jelent a capillaris hálózattal összeköttetést és nutritív keringést) mégoly mutató és nagyon drága módszer esetén sem vezethet eredményre.

- A tudományos állásfoglalás csak objektív paraméterek alapján lehetséges.

- Az igazolási eljárások igen drágák, de szükségesek a hazánkban egyre terjedő bizonyítatlan hatású módszerek megfékezésére.

- Hazai lehetőségeink mellett (nemcsak drága, később feleslegesnek bizonyuló eszközök beszerzésére, de idő- és pénzigényes hatásvizsgálatokra sincs fedezet) az új módszerek adaptálása csak körültekintő tájékozódás alapján lehetséges. Ennek egyik formája lehet az irodalom naprakész követése.]

Nemes Attila dr.

## Szervátültetés

**A melatonin kapcsolata az antioxidatív védekező- és az immunrendszerrel: lehetséges jelentősége a sejt- és szervtranszplantációban.** Reiter, R. J. és Maestroni, G. J. (Dept. of Cellular and Structural Biology, The Univ. of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA; Ist. Cantonale di Patologia, Center for Experimental Pathology, Locarno, Switzerland): J. Mol. Med., 1999, 77, 36.

Az oxidatív stressz kifejezés utal arra a sejt-, szövet- és szervkárosodásra, amely a szervezetben folytonosan keletkező toxikus molekulák következménye. Míg a belélegzett oxigén több, mint 95%-a a mitochondriumokban ATP alakjában energiatermelésre használdik fel, addig 4%-a olyan molekulákká alakul, amelyek a külső héjukban páratlan elektront tartalmaznak. Ezek a nagyon toxikus ún. szabad gyökök a lipideket, proteineket és a DNS-et károsítják.

A szervezet az antioxidatív védekezőrendszerével száll szembe a szabad gyökök destruktív hatásával, e rendszer szereplői az antioxidánsok, amelyek iránt nagyon megnőtt az érdeklődés az utóbbi években.

A szabad gyökök a nagy reaktivitásuk következtében a keletkezési helyüktől csak nagyon rövid utat tesznek meg (néhány Å) a támadási helyükig, ezért az antioxidáns, a szabad gyök elfogó csak a közvetlen közelében lehet hatásos.

A zsírolékony E-vitamin lipid antioxidáns, a lipidekben gazdag sejt-hártyákban keletkező peroxil szabad gyök (L<sub>OO</sub>·) elfogásában van elsőrendű szerepe.

A vízóldékony C-vitamin a cytosol fehérjeit védi a szabad gyökök károsító hatásától.

A pinealis szervben keletkező melatonin (M) zsírban és vízben egyaránt oldékony, ezért képes megvédeni a lipideket, a fehérjéket és a sejt-magba behatolva a DNS-at a szabad gyökök károsító hatásával szemben, mint univerzális antioxidáns, még pedig elektron donációval hatástalanítja pl. az ·OH szabad gyököket.

A M nemcsak mint szabad gyök elfogó jótékony hatású a szervtranszplantációknál, hanem más sajátságai révén is, nevezetesen korlátozza a vírus- és baktériumfertőzéseket és a nagy mértékben gyengíti a bakteriális lipopolysaccharid oxidatív károsítást.

A 90-es évek elején vált ismertté, hogy a M mind a humorális, mind a sejt immunválaszt fokozza, különösen olyan immundepressziós állapotokban, amelyek akut stressz, corticosteroid kezelés, vírusbetegség és öregedés hatására alakulnak ki.

A M a T-helper limfociták receptoraihoz kötődik, aminek hatására fokozódik az opioid peptidok, az interleukin-2 és a γ-interferon termelése.

A szervtranszplantáció jelenlegi sikere nagymértékben az immun-suppresszív terápia terén elért előrehaladásnak tudható be. Ez viszont magában hordozza a fertőződés megnövekedett rizikóját; itt fejtheti ki a M jótékony hatását az immunrendszerre, párosulva a szabad gyök elfogó tevékenységével. A M-nak eddigi ismereteink szerint hiányzó toxikus mellékhatása is ígéretessé teszi az alkalmazását a szervátültetésekénél.

M. Odorfer Magdolna dr.

## Onkológia

**A rákos betegek chemoterápiával kiváltott toxicitásának klinikai és preklinikai módosulása.** Hoekman, K. és mtsai (Department of Medical Oncology, Postbus 7057, 1007 MB, Amsterdam, Hollandia): Drugs, 1999, 57, 133.

A rákellenes terapia nemcsak a ráksejtekre, hanem az egészségesekre is citotoxikus. Ez egy szűk terapiás indexet eredményez, a kedvezőtlen jelenségek gyakran korlátozzák az optimális rákellenes kezelést. Olyan stratégia szükséges, amely elkerüli vagy csökkenti az egészséges szövetek toxicitását. A chemoterápia által okozott toxicitás csökkentése vagy megelőzése megközelíthető a drog adásának tartamának vagy módjának megváltoztatásával.

Az ideális citoprotektív anyag szelektálná a ráksejteket, megelőzné vagy legalábbis lényegesen csökkentené a toxicitást, a daganatellenes hatást nem kisebbítené, hatásos lenne a sugár-, vagy chemoterápia által indukált toxicitás ellen és az egészséges sejtekre minimálisan kedvezőtlen hatású lenne. Ilyen citoprotektív drog, ami ezeket a követelményeket teljesen kielégítené, nincs, ami azt jelenti, hogy távol állunk az ideális helyzettől.

A sugárkezelés különösen toxikus a gyorsan proliferáló sejtekre. Ebből következik, hogy a csontvelő, vagy az emésztőcsatorna besugárzásának lehetnek súlyos mellékhatásai. A radiáció a sejten belüli víz hidrolízisét okozza és ezalatt szabad gyökök jönnek létre, amelyek az életfontos sejt elemeket, nevezetesen a DNA-t károsítják. A heveny sugártoxicitás pusztítja a gyorsan proliferáló sejteket.



ket. Gyulladászerű reakció társul a citokinek és a növekedési faktorok keletkezésével. Bőr- és nyálkahártyagyulladás jól ismert kedvezőtlen következményei az akut besugárzásnak.

Egyre szaporodnak a bizonyítékok, hogy a kemoterapiás szerek a specifikus sejtes célpontok diszfunkciójával vagy sérülésével megölik mind a rák-, mind az egészséges sejteket. A gyorsan növekvő sejtek sérülékenyebbek a citotoxikus szerekkel szemben. Így a myelotoxicitás, a gastrointestinalis toxicitás és hajhullás gyakran a chemoterapia korai kedvezőtlen következményei. A csökkenten proliferáló sejtek vagy szervek toxicitása későbbi, de gyakran irreversibilis. A kiürülés útján befolyásolható a toxicitás. Például a platinavegyületeket nagyobbára a vesék választják ki és ez magyarázza a specifikus toxicitást.

A kemoterapiás drogok többségének adagtól függő mellékhatása a csontvelő-depresszió, ami nagyobbára meghatározza az adagolás nagyságát és módját. A sugár- vagy citotoxikus kezelés károsítja a haemopoeticus rendszert, csökkenti annak tartalmát. Különösen a nagy adagban végzett radiáció a csontvelőstromában idéz elő irreversibilis károsodást, marandó velőaplasiával.

A chemo- és a sugártherápia direkt és indirekt negatív hatással van a gyomor-bélhuzamra. Direkt hatás a specifikus nyálkahártya-károsodás. A normális bélnyálkahártya sejteinek 14%-a állandóan a sejtosztódás állapotában van, ezért ezek a sejtek nagyon sérülékenyek a sugárkezelésre és a citotoxikus tényezőkre, amelyek fő célpontjai a proliferáló sejtek. Az emésztőtraktus hámfájának toxikus ártaalma gyakran mucositisben nyilvánul meg, a bakteriális és gombás fertőzés veszélyével. A bélnyálkahártya-károsodás tünetei a hasmenés és hasgörcsök. A nyálkahártya-gyulladás neutropeniával való társulása a szisztémás fertőzés veszélyét fokozza.

Az anthracyclinek cardiotoxicitást idéznek elő. A szövettani alap: myofibrillaris veszteség a sarcoplasma reticulum vacuoláz degenerációjával és végső fázisban myocardium-fibrosis a maradék myocyták hypertrophiájával.

Neurotoxicitást váltanak ki a vinca alkaloidok, a taxoidok és a platinavegyületek. A vinca alkaloidok perifériás sensomotor polyneuropathiát és

autonóm neuropathiát váltanak ki, amelyek néhány hónap múlva reversibilisek. A taxoidok distalis sensoros neuropathiát okoznak. A ciszplatin szorosan és irreversibilisen kötődik az idegszövethez, ami magyarázza a neurológiai állapot romlását, ami néha a kezelés után következik be. A ciszplatin-károsodás paraesthesiában és ataxiában nyilvánul meg.

A leggyakrabban használt rákellenes szer, ami ototoxicitást okoz, a ciszplatin. Az ototoxicitást jellemzi a fülzúgás, a szimmetrikus magasfrekvenciájú hang hallásvesztése. Mindkettő az adagtól és a kezelési rendtől függ. A fiatalabb betegek érzékenyebbek. A koponya-besugárzás növeli a hallásvesztés súlyosságát. A ciszplatin által előidézett ototoxicitás a ciszplatin 200 mg/m<sup>2</sup> vagy nagyobb összesített adagjánál következik be. Az auditoros agytörzsi küszöbérték eltolódik a nagyobb frekvenciánál, követve klinikai hallásvesztéssel. Ez irreversibilis folyamat. A karboplatinak nagyon kicsi az ototoxicitása a szokványos (300–400 mg/m<sup>2</sup>) adagban. Nagyobb adagban azonban ez is belsőfül-károsodást okoz.

A chemotherapeuticumok fő kiválasztó útja a vese. Nagy helyi koncentrációban a ciszplatin proximális és distalis tubularis károsodást okoz. A cyclophosphamid vérzéses cystitist képes előidézni.

A bleomycin tüdőkárosodást okoz gyulladással majd fibrosissal.

A chemoterápia fiatal betegekben menstruációs és spermatogenesises rendellenességeket idéz elő. Az intenzív kezelés következménye infertilitás lehet.

Citoprotektív szerek: az amifosz-  
tin, dextrazoxane glutation, nátrium-  
thioszulfát, meszna, ditiocarb-ná-  
trium. A hyperhydratio csökkenti a  
chemoterápia okozta nephrotoxi-  
citást. Az amifosz-  
tin 1,5–4,6-szorosan  
csökkenti a csontvelő-toxicitást. A ci-  
toprotektív tényezők: szelektálják az  
egészséges sejteket, képesek redukál-  
ni a chemoterápia és/vagy radiothe-  
rapia toxicitását, jól tolerálhatók,  
nincs a farmakokinetikai vagy daga-  
natellenes kezelésre hatásuk.

Jakovovits Antal dr.

**A másodlagos leukaemia kialakulásának rizikója platinaszármazékkal kezelt ovariumtumoros betegek**

ben. Travis, I. B., Holowaty, E. J., Bergfeldt, K. és mtsai (Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, USA): New Engl. J. Med., 1999, 340, 351.

A platinaszármazékok (cisplatin és carboplatin) fontos szerepet játszanak az ovarium, a here, a tüdő, a húgyhólyag, az endometrium, valamint a fej és nyak daganatainak kezelésében. Az alkiláló citosztatikumokhoz hasonlóan keresztkötéseket alakítanak ki a DNS-láncok között. Az alkilálók leukaemogen hatása közismert és a hatásmechanizmus hasonlósága alapján a platinaszármazékoknál is számolni kell ilyen hatással. A szerzők 28 971 egy évnél hosszabb ideig élő ovariumtumoros beteg adatait dolgozták fel. Az adatok az USA négy államában és három skandináv országban 1980 és 1993 között diagnosztizáltak, regisztráltak és kezelt esetekből származtak. 96 betegben észleltek akut myeloid leukaemiát, dysmyelopoeticus szindrómát, krónikus myeloid leukaemiát és akut lymphoid leukaemiát. A kontrollcsoport kialakításához minden leukaemiás beteg mellé három, korban és a diagnózis idejében megegyező, másodlagos tumorban nem szenvedő beteg adatait választották ki véletlenszerűen. Meghatározták a leukaemia kialakulásának kockázatát a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

A másodlagos leukaemia általában négy évvel az ovariumtumor diagnózisa után jelentkezett. A leukaemiás betegek 94%-a kapott platinakezelést, szemben a kontrollcsoport 64%-ával. Az ovariumdaganat kezelésében elért eredmények mind a két csoportban azonosak voltak. A leukaemia kialakulás után az átlagos túlélés három hónap. A leukaemia kialakulásának relatív rizikója alkiláló citosztatikummal és platinaszármazékkal kezelt betegekben 6,5 hónap. Amennyiben sugárkezelésben is részesültek a betegek, a relatív rizikó 8,1. A sugárkezelés önmagában nem fokozta a leukaemia gyakoriságát. Azok a betegek, akikben másodlagos leukaemia alakult ki, átlagosan nagyobb dózisu és hosszabb ideig tartó platinakezelésben részesültek, mint azok, akikben nem alakult ki malignus hematológiai kórkép. Platinakezelés mellett a leukaemiás relatív rizikó 4, melfalan után



20,8, a kettő kombinációja esetén pedig 31,5 volt. A másodlagos leukaemia kialakulásának valószínűsége nő a nagyobb összadagú és hosszabb platinakezelés után. A platinaszármazék mellett alkalmazott sugárkezelés is fokozza a másodlagos leukaemiák előfordulását. A kezelést követő első hat évben fokozatosan nőtt a leukaemia kialakulásának gyakorisága. A vizsgált államokban a leukaemia kialakulásának valószínűsége háromhatszer nagyobb platinakezelés után. Említést érdemel még, hogy iv. melphalan után a leukaemia kialakulásának valószínűsége nagyobb, mint orális alkalmazást követően.

Összességében a platinaszármazékok alkalmazását követően a másodlagos leukaemiák gyakorisága nagyobb, mint a platinakezelésben nem részesült ovariumtumoros betegekben észlelt gyakoriság. A platinaszármazék összadagja és az alkalmazás időtartama is fontos, ezért feltétlen indokolt az optimális adag és időtartam meghatározása. Az ovariumtumor kezelésére javasolt 500–1000 mg összadagú cisplatinkezelés után 10 év alatt 10000 kezelt betegből 21-ben várható leukaemia kialakulása. Nagyobb, 1000 mg-os összdózis fölött 71 leukaemiás eset valószínű. Platina-származékkal kezelt ovariumtumoros nőkben a várható leukaemia gyakoriság kisebb, mint a MOPP protokollal kezelt Hodgkin-kóros betegekben kialakult szekunder leukaemiák előfordulása. A platinaszármazékok alkalmazása előtt azonban az ovariumtumoros betegek csak 40%-a reagált a kezelésre és az ötéves túlélés csupán néhány százalék volt. Platina alkalmazásával a betegek 60–70%-a remisszióba került és az ötéves túlélés 20–30%. Nem mondhatunk tehát le az ovariumtumor megfelelő kezeléséről, mert a másodlagos leukaemiák kialakulásának veszélye lényegesen kisebb, mint a kombinált citosztatikus kezelés kedvező eredménye. A másodlagos malignus betegségek ismerete azonban segítségünkre lehet a kezelés jobb megválasztásában. A „feleslegesen” nagy citosztatikum adagok és a leukaemiás rizikót fokozó, de kellő terápiás előnnyel nem járó beavatkozások kerülése ma kívánalom.

Ujj György dr.

## Szülészet és nőgyógyászat

**Heterotop terhességek laparoszkópos műtéte.** Wang, P.-H., és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan): *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1998, 80, 267.

A szerzők betege 26 éves, akinél a férj súlyos oligospermiaja miatt *in vitro* fertilisatiót és embryo transzert végeztek. Folyamatos hasmegnagyobbodás és légzési nehézség miatt ultrahangvizsgálatot végeztek, mely során mindkét petefészek tisztáz megnagyobbodását és jelentős ascitest találtak, méhen belüli terhességgel. A kórisme súlyos petefészek hyperstimulációs szindróma volt. A betegnek egyre fokozódó hasi fájdalmai voltak, ezért laparoszkópos vizsgálatot végeztek és jobb ép, kürtterhességet, kétoldali petefészek cisztát és fél liter vérrel festenyzett ascitest találtak. Laparoszkópiás salpingectomiát végeztek. A terhesség 38. hetében normális lánymagzat született.

Az ovulatio inductio következtében bekövetkezett ciszták álcázták szonográfiás vizsgálatnál a méhen belüli mellett meglévő kürtterhességet, amit a laparoszkópiás vizsgálat derített ki és mindjárt meg is operáltak.

Jakobovits Antal dr.

**A hypertoniás terhességi megbetegedések kezelése – általános intézkedések és a szájon át hosszú távon alkalmazott kezelés.** Rath, W. (Universitäts-Frauenklinik, Pauwelsstrasse 30, D-52074 Aachen, Németország): *Z. Geburtsh. Neonatol.*, 1997, 201, 240.

A hypertensív terhességi szövődmények ma is 12–22%-os gyakoriságukkal az anyai halálozás 1–2. helyén vannak, legfontosabb okai a koraszülöttségnek és a perinatalis magzati halálozásnak. Egymillió terhességre 8–9 anyai halálozás számítható. A praeeclampsia súlyos lefolyású alakja a HELLP-szindróma, amióta ezt a fogalmat 15 évvel ezelőtt bevezették, gyakorisága lényegesen nőtt, szülészeti centrumokban 150–300 szülésre egy eset jut.

A hypertonia gyógyszeres megelőzése klasszikus értelemben véve nem

létezik, csak a vezető tünet, a magas vérnyomás kezelése. A tüneti kezelés célja: 1. az anya cerebrovascularis szövődményeinek megelőzése, 2. az időült hypertonia proteinuriás hipertensióba való progressziójának elkerülése és 3. a magzat érettségének lehetőleg komplikációmentesen az elérése.

Enyhe lefolyású esetekben a kíméletes életmód, pihenés, ágynyugalom és a stressztényezők kiiktatása vannak előtérben. Sok esetben csökken a perifériás arteriola-konstriktio, a vérnyomás normalizálódik, a vizenyő csökken. A redukciós diétával a hetenkénti súlynyereség csökken ugyan, de a hypertoniás terhességi megbetegedés nem gátolható meg. A normális fehérjebevitel 70–80 g/nap. Előrehaladó veseelégtelenség esetén fehérjemegszorítás szükséges. A halolaj és az E-vitamin hypertensív terhességi betegség gyakoriságát a csökkentő hatása még bizonyításra vár.

A magnézium protektív hatása sincs bizonyítva. A konyhasószegény diéta profilaxisként nem ésszerű, fokozza a hypovolaemiát, a hemokoncentrációt és a vasoconstrictiót, tovább rontva a mikrokeringést.

Vitatott a kis adagban adott aspirin orális alkalmazása. A diuretikumokat ma már nem alkalmazzák, az elektrolit-eltolódás mellett fokozzák a hemokoncentrációt és mikrokeringési zavarhoz vezetnek. Csak tüdőoedema esetén kell a gyorsan ható diuretikumot, a furosemidet használni.

Kezelésre a legjobb a hosszan tartó orális  $\lambda$ -methyl-dopa, amely centrálisan hat, ilyen például a presinol  $3 \times 125$  vagy 500 mg/nap. Az  $\lambda$ -methyl-dopa csökkenti az érelenállást a köldök- és leányerekben. A lassú (4–6 órás) hatás miatt az  $\lambda$ -methyl-dopa heveny kezelésre nem alkalmas.

Kardioszelektív béta-blokkoló metoprolol (pl. Betaloc) és atenolol (pl. Fenormin) jó hatásúak hypertensív terhességi megbetegedésekben. Súlyos praeeclampsiaiban az uracil származék brapidil (Ebrantil) csökkenti a vérnyomást és a perifériás érelenállást, a szívperctérfogatot szignifikánsan nem befolyásolja és nem fokozza az agy vérátáramlását.

A reserpin és clonidin a mellékhatások miatt kerülendő. Az ACE-gátlók, mint a captopril, a terhességben ellenjavalltak.

A kalciumantagonisták, mindekelelt a nifedipin (pl. Adalat) 40–80



mg-os adagban gyorsítható vérnyomáscsökkentő és a vesefunkciót javítja.

Intézeti felvétel javasolt:  $\geq 160$  Hgmm-es systolés és  $\geq 100$  Hgmm-es diastolés vérnyomás, proteinuria, felső hasi, ismeretlen eredetű fájdalom, diabetes mellitus, ikerterhesség, retardált magzati növekedés, korai (26–34 hetes) terhesség esetén. Enyhe praeclampsia és jó terhesgondozás mellett az eclampsia még mindig 0,2%, az abruptio placentae 1%, a retardált növekedés (<10. percentilis) 5–13% gyakoriságú.

A hypertensív terhességi megbetegedések kezeléséhez a klinikai tapasztalat és a betegség súlyossági fokának helyes megítélése mellett a betegség kórélettanának és az anti-hypertensív farmakológiának a széles körű ismeretére van szükség. Tudni kell az antihypertensív gyógyszerek hatását az anyai és a magzati hemodinamikára és egyénre szabott terapiát kell elrendelni. Az áttekinthetetlenül sok klinikai vizsgálat ellenére a kezelés vezérfonalai az utóbbi esztendőkből lényegesen nem változtak. A hypertensív terhességi betegségek tisztán tüneti kezelése a súlyos praeclampsia/eclampsia kifejlődését nem képes minden esetben meggátolni.

Jakobovits Antal dr.

**Az interstitialis trophoblast és placenta ágy kapillárisok és vénák kölcsönhatása normotenzív és praeclampsziás terhesekben.** Pijnenborg, R. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Gasthuisberg, B-3000 Leuven, Belgium): Placenta, 1998, 19, 569.

A spirális arteriák eredetileg muscularis fala a trophoblast endovascularis inváziója következtében fibrinoidba ágyazódott trophoblasttal helyettesítődik. Ennek az uteroplacentaris vascularis adaptációnak a jelentőségét jelzi a csökkent endovascularis trophoblast invázió és az élettani változás defektív fejlődése esetén a terhesség indukálta hypertensio kialakulása. A trophoblast sejtek a felszínes decidua rétegek invázióját röviddel az implantatio után megkezdik. Először a decidualis spirális arteriák legdistalisabb végének falát szűrik be, majd e folyamat visszafelé a decidualis és myometrialis szeg-  
mentben folytatódik.

A szerzők 8 normális és 15 praeclampsziás placenta ágyát vizsgálták szövettanilag. Az interstitialis trophoblast szövetsűrűség a két biopsziás anyag között nem különbözött. Az emberi placentációban lényeges a trophoblast invázióinak a méh vasculatúrájával képezett kölcsönhatása. A legfeltűnőbb hatás a spirális arteriák „élettani változása” szélesen tágult erekbe, amelyekben az eredeti muscularis falat fibrinbe ágyazott trophoblast helyettesíti. Az uteroplacentaris adaptáció az endovascularis trophoblastsejtek akciójából eredményeződik, amelyek retrográd vándorolnak az erek lumenén belül azután beépítődnek az arteriák falába. Ezzel ellentétben a méhvénák sohasem célpontjai a trophoblast invázióinak. A szerzők nem találtak immunfestési különbséget a normális és a praeclampsziás terhesgek között.

Jakobovits Antal dr.

**A korai burokrepesztés növeli a magzati szív-működési ráta abnormalitásának gyakoriságát.** Goffinet és mtsai (Fraser, W.: Pavillon St-François D'Assise-CHUQ, Local DO-705, 10 rue de l'Espinay, Quebec, Kanada GIL 3L5): Br. J. Obstet. Gynaecol., 1997, 104, 348–353.

A szerzők a korai burokrepesztés hatását vizsgálták 752 szinguláris, terminusban lévő spontán megindult szülésben. A kontrollcsoportban csak orvosi javallat alapján végeztek burokrepesztést. A burokrepesztett csoportban az újszülöttek átlagos súlya 3440 g, a kontrolloké 3461 g volt. A burokrepesztéses csoportban oxitocint ritkábban adtak, mint a kontrollban. A burokrepesztés és a méhszáj eltűnése közti intervallum alatt a korai, súlyos, változékony és késői deceleratio szignifikánsan gyakoribb volt a burokrepesztéses csoportban, mint a kontrollban. Az átlagos enyhe, változékony és prolongált decelerációk átlagos óránkénti előfordulása a két csoport között szignifikánsan nem különbözött. A magzati distress, mint fő-, vagy társindikáció a császármetszéshez, gyakoribb volt a burokrepesztéses csoportban: 26/375 vs. 12/377. A vizsgálatok alapján a burokrepesztésnek van némi hasznos hatása, beleértve a szülés tartamának

rövidítését, az abnormalis ötperces Apgar-értékek csökkentését az oxitocin-alkalmazás csökkentését, ugyanakkor azonban a korai burokrepesztés a császármetszések gyakoriságát növelheti.

Jakobovits Antal dr.

**A nagyon kóros CTG-görbe azonnali szülésbefejezést (császármetszést) igényel.** Schlund, G. H. (Joseph-Schlicht-Strasse 6a, D-81245 München, Németország): Der Frauenarzt, 1997, 38, 1329.

Az esetismertető szerző jogászprofesszor, aki érdekesnek találta egy 28 hetes terhes történetét. A terhest 1986. március 12-én hozták be a klinikára minimális vérzéssel és méhnyakégtelenséggel. Cerclaget helyeztek be és tocolysist végeztek. Március 18-án 18 óra tájban vérzés lépett fel és fennállott a magzatvízfolyás gyanúja. Az ügyeletes orvos jelentette a főorvosnak, aki a cerclage meghagyását és tocolysist rendelt el. 20 órakor az osztályvezető is megvizsgálta a terhest és egyértelműen megállapította a magzatvízfolyást. A cerclaget eltávolították, a tocolysist abbahagyták és a terhest a szülőszobába helyezték. A főorvos és az osztályvezető ezután távozott. 21<sup>15</sup> órakor fejbőr elektródát helyeztek fel. Az ügyeletes a fej mellett egy kezét tapintott. A magzati szívfrekvencia 180 körüli voltára az ügyeletes telefonon hívta fel a főorvos figyelmét. 22<sup>40</sup> és 23<sup>00</sup> óra között cseppinfúziót adtak. 0<sup>23</sup> órakor megszületett az 1180 g-os magzat kareldeséssel és a köldökzsinór egyszeri nyakra csavarodásával. Apgar-értékek 1–4–7, pH érték 7,151. A gyermekgyógyász intubálta és a gyermekklinikára szállította. Március 19. és 21-én az ultrahangvizsgálat során intracranialis vérzést állapítottak meg. A hydrocephalus többszörös lumbalpunkciót tett szükségessé. 1986. június 2-án bocsátották haza. Ismételt görcsrohamok miatt 5 hónapos korában klinikai felvétel: a csecsemőnek agyi paresise paraplegiával, testi és pszichés erős retardációja volt megállapítható. Látása beszűkült, nem volt képes önállóan ülni, sem állni, fejkontrollja nem volt és csak hangot volt képes adni. A hibás szülésvezetés és a hosszan tartó oxigénhiányos állapot okolható



az intracranialis vérzés bekövetkezéséért. Ez a rokkantság oka. Az anyát a császármetszés lehetőségéről nem világosították fel.

Az ítélet 250 000 márka fájdalomdíj, a kamatok mellett további pótkötelezettség a jövőbeli károsodások végett. A feljebbviteli bíróság megállapította, hogy császármetszés lett volna szükséges. Az ügyeletes orvosnak a magzati tachycardiát jelentenie kellett volna, így legkésőbb 21<sup>20</sup>-kor császármetszésre kerülhetett volna sor a CTG-értékek és előesett kar miatt. Durva hibának ítélték a szervezés hiányosságát, hogy egy rizikószülés csak a segédorvosra volt bízva 20 órától kezdve. Az elmaradt sectio és az egészségkárosodás közti okozati összefüggést nem állapították meg. Nincs kétely afelől, hogy a hátrányos helyzet a perinatalis asphyxiára vezethető vissza. Másrészt a nagyon korai világrahozatal a számos ok között is tekintetbe veendő. Ezért a kezelés hiányossága a károsodás okára vonatkozólag nem bizonyítható. Végső fokon a durva kezelési hiba és a károsodások egésze között az oki összefüggés valószínűtlen. A sectio késlekedése semmi esetre sem monokauzálisan vezetett a károsodásokhoz. Ilyen ügyállás mellett a dolgok további szakmai tisztázására az ügyet a feljebbviteli bírósághoz visszautalták.

*Jakovovits Antal dr.*

**Magzati és újszülött echocardiographiás leletek iker-iker transzfúziós szindrómában.** Fesslová, V. és mtsai (Department of Cardiology, Via Commenda 12, Milano I-20122, Olaszország): *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 1056.

A szerzők 17 monochorialis ikerterhességben vizsgálták az iker-iker transzfúziós szindróma keringésben mutató elváltozásait. Mindegyik esetben a nagyobb iker magzatvizét pungálták dekompresziós amniocentesist végezve. A magzatvesztés 14 (41,1%) volt. Az összes újszülött, a donor és recipiens túléltek, a kivétel egy, a 2. napon koraszülöttség következtében meghalt donor volt. Így 8 donor és 11 recipiens iker újszülött túlélte. Magzati echocardiographiát (2 dimenziós M-mód és pulzatilis színes Doppler-echocardiographiás vizsgá-

latot) 2–3 hetenként végeztek. A rutin analízishez tartozott a cardialis állapot vizsgálata a jobb és bal kamra átmérőjének, a jobb kamra mellső falának, a kamrák közti válaszfal és a bal kamra hátsó falának vastagságmérése 2 dimenzióban vagy M-mód echocardiographiával. A véráramlás sebességét a kéthegyű, háromhegyű, az aorta és pulmonalis billentyűk szájadékan át pulzus Doppler-echocardiographiával vizsgálták. Doppler-keringésvizsgálatot végeztek a köldökarteria, vena cava inferior és az arteria cerebri mediában. A biometria és a Doppler adatokat 276 normális magzat 17. és 39. hét közti adataival hasonlították össze. Minden donor ikermagzatnak normális leletei voltak kezdetben és a továbbiakban is. A recipiensnek mindkét kamrája tágult, a fala hypertrophiás volt. Négy magzatnak nem volt tricuspidalis regurgitációja, 13 biventricularis hypertrophiájának hyperechogenitása volt. A vena cava inferiorban és a tricuspidalis szájadékan regurgitáció volt. Világrajövetel után azonos echocardiographiás vizsgálatokat végeztek azonnal és 3–4 hónap múlva. Születés után 5 iker újszülöttnél mindkét kamrája hypertrophiás volt és ez volt a legnagyobb cardialis elváltozás. Két újszülöttnél balkamra-hypertrophiás obstructív cardiomyopathiája volt, kis bal kamra üreggel, a mitralis billentyű abnormális mellső mozgásával. A fokozott arteriális nyomást kalciumantagonistákkal kezelték huzamosan.

A szerzők leletei igazolják, hogy a két iker keringése közti egyensúlyzavar a klinikai változások primer tényezője. Az előrehaladott cardialis elváltozások bizonyos fókig javultak a magzatvíz egyensúlyzavarának oldódása vagy a világrajövetel után. A magzat és az újszülött szívének jelentős adaptációs kapacitása van, amit mutat, hogy a cardialis hypertrophia és másodlagos cardiomyopathia a magzat életében megváltozhat, ha az oki tényezőt kizárják. A folyamat reverzibilis a folyadék egyensúlyzavar oldódásával, vagy a megszületés után.

*Jakovovits Antal dr.*

**Egy méhen belüli magzat elhalása (foetus papiraceus) méhtrauma miatt ikerterhességben.** Peled, D. és mtsai (Department of Obstetrics and

Gynecology, Rabin Medical Center, Petah Tiqva, Izrael): *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1998, 80, 175.

A szerzők betege 26 éves, aki motorbalesetet szenvedett terhességének 22. hetében. A 16. és 21. héten végzett ultrahangvizsgálat dizygota ikerterhességet állapított meg. A baleset után egy nappal a szonográfias vizsgálatnál az egyik magzat elhalása derült ki. A terhesség 41. hetében egy egészséges 3010 g-os lánymagzat született. A másik burokból egy összenyomott, halott magzat volt.

Az anyát ért tompa traumák ikerterhességek 0,5–6,8%-ában idézik elő az egyik magzat elhalását. A foetus papiraceus a legtöbb esetben a 2. trimeszterbeli elhalás következménye. Elképzelhető, hogy lepényleválás a fő kóroktani tényező, csökkent placentaris vérrellátást okozva.

*Jakovovits Antal dr.*

## Perinatalis kérdések

**Milyen kicsi a túl kicsi ikerterhességben?** Hamilton, E. F. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Royal Victoria Hospital, Montreal, Quebec, Kanada): *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 179, 682.

A szerzők 6 év alatt 61 500 terhességből származó újszülöttnél, közülük 1627 (2,77%) kettes ikeret tanulmányoztak. Intézetük harmadfokú referáló centrum, ez magyarázza a nagy gyakoriságot. Az 1627 kettes iker megoszlása: 1062 (65,3%) dichorialis, 325 (19,9%) monochorialis, 29 (1,8%) monochorialis monoamniális és 211 (13,0%) chorionicitása ismeretlen. A magzat retardációjának a szinguláris növekedési görbe < 10. percentilisét véve, gyakoribb az ikrekben, különösen a terminusban vagy a terminus közelben. A perinatalis halálozás kockázatát nem csökkentette a retardáció. Chorionicitás szerint elkülönítve: a dichorialisok halálozása hasonló a szingulárisokhoz, míg a monochorialisoké a szingulárisok kétszerese. Az elhalás elsődleges oka haematologiai, mint a vérszegénység, vagy plethora szövődményei. A monochorialisok halálozása 33,3%. A respirációs csoportban a leggyakoribb diagnózis a respirációs distress



syndroma és a pneumonia volt. A kis mono- és dichorialis ikrek általános perinatalis halálozási kockázata hasonló volt. A <10. percentilis monochorialis ikrek halálozása azonban gyakoribb a szingulárisokénál. A dichorialis ikrek halálozása azonban nem gyakoribb.

A szerzők következtetése szerint az ikrek retardált növekedése nem véd a perinatalis veszteséggel szemben, még a fejlődési rendellenességek figyelembe vétele után sem.

Jakobovits Antal dr.

## Termékenység, meddőség

**Szinguláris és multiplex terhességek valószínűsége in vitro fertilisatio után.** Martin, P. M., Welch, H. G. (The VA Outcomes Group (111B) Department of Veterans Affairs Hospital, White River Junction, Vermont 05009, USA): *Fertil. Steril.*, 1998, 70, 478.

Az Egyesült Államokban 1985-ben közel 3000 in vitro fertilisatiót végeztek. A Betegség Ellenőrző és Megelőző Centrumok több, mint 50 000 beavatkozásról számoltak be. A terhesség kilátásának növelése céljából több embriót vittek a méhbe. Ennek következtében az in vitro fertilisatio után lényegesen nagyobb a kockázata az ikerterhességeknek, mint a természetes fogamzások után. A kettes ikerizáció mintegy 20-szoros, a hármasoké pedig 400-szoros vagy még több. A kettes ikrek halálozása a szingulárisoknak a hatszorosa, a hármas ikrek esetében pedig mintegy 20-szoros. A többes terhességek még jó egészséget is a hirtelen növekvő családnak stresszt jelentenek. Az in vitro fertilisatio sikertelensége mindig csökkenthető a bevitelre kerülő embriók számának növelésével. Ugyanakkor azonban csökken a szinguláris terhességek valószínűsége. A túl sok embrió bevitelének hátránya a sok ikerterhesség. Hat embrió bevitelénél mindegyik implantációs rátája 30%-os. A szerzők egy embriót visznek be, így az ikrek valószínűsége 0, szemben a két embrió bevitelénél 0,25-tel. Az in vitro fertilisatio célja a terhességek maximalizálása, az ikerterhességek minimalizálásával. Elérkeztek addig a pontig, amelynél a további embrió bevitel csökkenti

a szinguláris terhességek valószínűségét, az összes terhesség növekedése ellenére. Az implantációs ráta becsülhető az oocyta forrás (a beteg, vagy a donor kora), az embrió morfológiája és növekedési rátája alapján. Újabb kimutatás szerint a 35 évesnél fiatalabb nők ikerszülési rátája 12,4%. A számlálás módja: az ikerterhességek száma osztva az in vitro fertilisatiók számával.

Jakobovits Antal dr.

## Stroke

**Dysphagiás és nem dysphagiás apoplexiás betegek manometriás nyelőcsővizsgálata.** Micklefield, G. H., Jørgensen, E., Blaesser, I. és mtsai: *Dtsche. Med. Wschr.*, 1999, 124, 239–244.

Nem véletlen, hogy a cikket a Deutsche Medizinische Wochenschrift az „Originalien” – eredeti közlemények – rovatában adja ki, mert valóban eredeti szemléletű, minden nap a szemünk elé kerülő, mégis gyakran „átlapozott” tünet elemző megközelítésről van szó. A szerzők a nyelészavarral, e gyakori, veszélyes és nehezen kezelhető tünettel, mechanizmusai-val, eredetével foglalkoznak. Vizsgálómódszert, a nyelőcső manometriát is ismertetik.

Saját betegcsoportjukban – 36 akut ischaemiás stroke (16 baloldali, 7 jobboldali a. cer. media, 2 basilaris és egy arteria cerebri posterior terület), a stroke kialakulását követő 2 napon belül vizsgálva – 47%-ban (17 személy) találtak nyelészavart.

36 agyi ischaemiás infarctusos – 17 dysphagiás, 19 nyelészavarban nem szenvedő – és 18 egészséges kontrollszemély manometriás nyelőcsővizsgálatát végezték el az alsó és felső nyelőcsősfhincter, a nyugalmi proximális és distalis intraoesophagealis nyomásértékek és a nyelőcsőmozgások paramétereinek vizsgálatához. Részletesen ismertetik a nyelőcsőmanometriát, amelyet a distalis nyelőcsőmotilitás-zavarok jellemzése referencia módszerének tartanak.

Eredményeik szerint az alsó és felső sphincterek nyugalmi nyomása és a nyelőcső-kontrakciók átlagos amplitúdója nem különbözik az egyes csoportok (kontroll, stroke-dysphagia, stroke-normál nyelés) között.

Az agyi infarctusos betegek – nyelészavar jelenlététől vagy hiányától függetlenül – szignifikánsan hosszabb kontrakcióidőket és nagyobb propulsió – cm/s, kontrakcióhaladási sebesség – sebességet mutattak, mint a kontrollszemélyek. Szignifikáns különbség mutatkozott a nyelészavarban szenvedő stroke-os betegek, valamint a „jól nyelő” stroke-os és kontrollcsoport között a szabályszerű peristalticus mozgások időegység alatti számában, vagyis a nyelőcsőmotilitásban, a nyelőcső proximális és distalis szakaszán egyaránt.

A szerzők jelzik, hogy mások is gyakran találják a nyelészavart akut ischaemiás infarctusok után, de az adatok jelentős szórást mutatnak, valószínűleg a különböző beválasztási kritériumok, állandó és múló nyelészavarok különböző figyelembevétele miatt. A nyelészavarokat, mechanizmusuk és kialakulásuk helye szerint, oropharyngealis koordinációs zavarból eredő és a distalisabb nyelőcső motilitási zavarából adódó csoportokra osztják. Utalnak az ismert megfigyelésre, hogy nyelészavarral legtöbbször az agytörzs sérüléseinek kell számolni, ennek megfelelően nagyobb a nyelészavar esélye kétoldali corticalis laesiókban is, mint az egyoldaliakban. Az automatikus nyelés szabályozásának központjai az agytörzsben vannak, a nyelési folyamat elindítása és a szükséges koordináció szabályozása részben a cortexben történik. Talán kevésbé ismert, hogy a nyelészabályozásnak is kérgi dominanciája van, a domináns félteke károsodásaiban ezért nagyobb a nyelészavar kialakulásának esélye. Valószínű, hogy az oropharyngealis nyelészavar hátterében közvetlen motoros deficitről van szó, mivel a le szálló vagusrostok közvetlenül a nyelőcső-harántcsíkt izmok motoros véglemezein végződnek, akár a harántcsíkt izomzat egyéb helyein, míg a distalisabb nyelőcső simaizomzatot közvetlenül a plexus myentericus szabályozza, a vagusrostok praeganglionarisan végződnek a plexus neuronjain. Ebből érthető, hogy a distalis nyelőcsőmozgások szabályozása közvetettebb, s centralis laesióban nem paresis, hanem a mozgások összerendezettségének zavara alakul ki.

Felhívják a figyelmet arra, hogy az orvosi köztudat főként csak az oropharyngealis dysphagiával számol,



a nyelvcsőmotilitás-csökkenésével nem, holott ez is hozzájárul a táplálék továbbításának zavarához (viszont a nyelvcsőmotilitás zavara nem jár aspirációveszéllyel, s a szerzők szerint e motilitászavarnak terápiás consequentiája ezért nincs is – vitatható álláspont). A nyelészavart a szerzők által használt és egyébként is legelterjedtebb funkcióbecslő skálák (Barthel-Index, Rankin Scale, European Stroke Scale) az állapot megítélésénél nem veszik figyelembe, ugyanakkor a motoros funkció, tudatállapot, felfogás, beszéd, látótér, tekintés alapján értékelő European Stroke Scale szignifikánsan gyengébb értékeket mutat a nyelészavarban szenvedőknél, mint a nem dysphagiás csoportban. Mások is megfigyelték, hogy a stroke prognóza a dysphagiás betegcsoportban rosszabb. A funkcionális deficit megítélésénél célszerű lenne a nyelészavart is figyelembevevő skálákat használni.

Az olvasóban néhány kérdés maradhat a közlemény elolvasása után: milyen fokú volt a betegek nyelészavara? Általában mekkora lehet a nyelvcsőmotilitás-zavarok aránya és jelentősége a nyelészavarokban? Ha jelentősek, lehetne-e őket mégis, pl. cholinesterase-gátlókkal kezelni, ahogyan erre kísérletek is történtek?

Szücs Anna dr.

## Szemészet

**Új eredmények a szemészetben.** Fiedler, A. R., Bentley, C., Moseley, M. J. (Imperial College School of Medicine, Western Eye Hospital, London NW 1 SYE, Anglia): BMJ, 1999, 318, 717–720.

Különböző klinikai területek fejlődését vizsgálva elsősorban az új technológiákra, gyógyszerekre, műtéti eszközökre és a molekuláris biológiára gondolunk. A fejlődés áttekintése arra világít rá, milyen keveset tudunk valójában. Reméljük, hogy az új felfedezések a klinikai gyakorlatot hamarosan megváltoztatják.

**Primer nyitott zugú glaukóma.** Világszerte több, mint 5 millió embert érint. Bár genetikai hátterére lassan fény derül, a kezelésben ez még nem érezteti hatását. A kezelés gyógyszeres és lézerkezelésből, ill. ún. filtrációs

műtétekből áll. A gyógyszeres kezelés alapját a béta-blokkolók adják, azonban kezelésük bizonyos esetekben, (asthma, szívproblémák) kontraindikált. Három új gyógyszer került bevezetésre, amelyek hasznosak, ha a béta-blokkoló nem használható, ill. nem elégséges. A helyileg alkalmazott carboanhidráz-gátló *Dorsolamid* a csarnokvíz-termelés gátlása által hat. Ugyanolyan hatékony, mint a béta-blokkoló, de nem mutatja azokat a szisztémás mellékhatásokat, amelyeket a szájon át alkalmazható carboanhidráz-gátlók okoznak (elektrolit-egyensúly zavara, paraesthesia, zsibbadás érzése). A másik új gyógyszer a *brimonidin-tartarát* 0,2%-os oldata. Szelektív alfa-2-agonista, a szemnyomást a csarnokvíz-termelődés gátlásával csökkenti. Óvatosan kell adni cardiovascularis betegeknek. A leggyakoribb mellékhatás a szem viszkető és égő érzése, kötőhártya-hyperaemia, homályos látás, szájszárazság, szédülés, fejfájás. A harmadik gyógyszer a *Latanoprost*, szelektív, prostaglandin F-2 alfa-agonista. A csarnokvíz elfolyását segíti az uveális és a sclerális szöveteken keresztül. A gyógyszer komplikációja az iris pigmentálódása, kötőhártya-hyperaemia és cornea depozitumok kialakulása. A glaukóma kezelésében 4 fő gyógyszercsoportnak van hatása, ami mind különböző mechanizmus által hat. A béta-adrenerg-antagonista (timolol), cholinerg-agonisták (pilocarpin), carboanhidrase-gátlók (acetazolamid) és adrenerg-agonisták (brimonidin). A Latanoprost azért hatékony, mert további szemnyomáscsökkentést okoz, ezen gyógyszerekkel kombinálva is. Korábban akár 4 féle gyógyszert is kombináltak glaukóma kezelésében. Manapság a filtrációs műtét (trabeculectomia) általában akkor jön szóba, ha két szemcsepp kombinált adása sem normalizálja a szemnyomást. A műtét sikere a műtét utáni hegeseéstől függ. Különösen nehéz a szemnyomás csökkentése fiatal emberek-nél és azoknál, akiknek korábban kötőhártyaműtétjük volt, vagy hosszasan kaptak helyi cseppkezelést. Újabban antimetabolitokat használnak, hogy gátolják a műtét utáni hegeseést. Elsősorban két gyógyszer jön szóba, az 5-fluorouracil és a Mitomycin-C. Ezek hatását helyileg adott steroiddal, ill. a varratok átvágásával is fokozni lehet.

**Endolézer sebészet.** A szemészek régóta élén járnak a minimális invazív sebészetben. A lézer, ill. endoszkópos technika több fontos felfedezéshez vezetett. Régebben a szén-dioxid lézereket használták, melyeknek nagy hőkárosodás volt a mellékhatásuk. A mai lézerek használatával ez minimális. A modern endoszkópok használatának számos előnye van az endonasalis dacryocystorhinostomia során. Az endolézer dacryocystorhinostomiának 66–82% között van a sikeraránya, így ezen a téren még további előrelépésre van szükség. Az endoszkópokat használhatjuk lézereenergia szembe juttatására is. Glaukómában a sugártest roncsolása a szemnyomás csökkentéséhez vezet, a környező szövetek csak minimálisan sérülnek.

**Gyermekekszemészet.** Koraszülöttség: A koraszülöttek egyre javuló túlélési aránya a szemészeti gondozás szempontjából számos feladatot ad az orvosoknak. A retinopathia prematurorumról (ROP) korábban úgy gondolták, hogy kizárólag a magas oxigénszint következménye. Újabban az igen szoros oxigénkontroll mellett is előforduló retinopathia azt mutatja, hogy ez szinte elkerülhetetlen és előre kiszámíthatatlan következménye a nagyfokú koraszülöttségnek. Érdekes módon ennek is lehet némi molekuláris alapja, mint hogy az előrehaladott koraszülött retinopathia kapcsolatban lehet az ún. Norrie-gén mutációjával. Ez társulva a koraszülöttséggel, nagy rizikót jelent. A magas oxigénszint, ill. az oxigénszint változása a szülés utáni néhány héten súlyosbítja az állapotot. Az általános ellátás színvonala ugyancsak nagyon fontos tényező a ROP kialakulásában. A nagyobb súlyú koraszülötteket is érinti ez a betegség a közepes jövedelmű országokban, míg a fejlett országokban csak az 1500 g alatti, ill. 32. hét előtt született újszülötteket. A korai fényexpozíciót is a koraszülött retinopathia rizikófaktorának tartották. A koraszülöttek ugyanis egy fényes, szinte állandóan megvilágított helyre kerülnek, míg a magzati periódus szinte tökéletes sötétségben töltik a normális terhesség alatt. Egy újabb tanulmány ugyanakkor nem mutatott különbséget a ROP kialakulásában olyan koraszülötteknél, akiknek az első 24 órában fényvédő szemüveget tettek fel, ill. azok között, akiket direkt fényhatásnak tettek ki.



**Amblyopia.** Az utóbbi időben megkérdőjelezzük a 3–4 éves kor körüli amblyopia és kancsalság szűrésének hatékonyságát. Ez abból indult ki, hogy az okklúziós terápia, amit 250 éve használnak, nem bizonyítottan hatásos. A látásélesség pontos meghatározása korai gyermekkorban igen nehéz. Ma lehetőségünk van a kezelés objektív követésére. Az amblyopia gyógyszeres kezelése még nem terjedt el a klinikai gyakorlatban, ugyanakkor a látásélesség javulásáról közlemények jelentek meg neurotransmitter precursorok (levodopa) és neuromodulatorok (citicolin) adása után.

**A látással összefüggő életminőség.** Bár a szemorvosok a látásélességet tekintik a legfontosabb mérhető változónak, a betegek életminőségét nemcsak ez befolyásolja. Számos életminőséggel összefüggő kérdőlapot szerkesztettek, melyek némelyike az általános egészséget értékeli (SF-36, EuroQ01), míg mások a látásélességre koncentrálnak (FB-14). Az összefüggés a látásélesség és az általános egészség között komplex dolog. A látászavart sok beteg súlyosabbnak ítéli, mint sok betegséget (pl. a magas vérnyomás, a szívinfarktus, diabetes, fejfájás). A csökkent látásélesség következtében főleg az idősebb betegek körében más betegségek is kialakulhatnak (pl. csípőcsonttörés, a gyulladás elhúzódása más betegségekben). Sok embernek nincs kimutatható egészségi problémája azok közül, akiknek kétoldali cataractájuk van, de az egyik szem műtétje után javul az életminősége. További javulás mutatható ki a tesztek segítségével a másik szem műtete után. A tesztek érzékenységét javítani kell, hogy a kezelésre már a betegség korábbi stádiumában sor kerülhessen. Elképzelhető, hogy a jövőben az életminőséggel összefüggő kérdések a rutin preoperatív vizsgálatnak is részei lesznek és ez segíti a szemészeti műtétek indikációját egységesíteni.

**Látáskárosodás.** A legújabb kutatások hangsúlyozzák a jelenlegi kezelések elégtelenségét. Rövid idő alatt kialakuló látásromlás nagyon sok reaktív eseményt indukál, így sokkot, depressziót. A legtöbb idős ember lassan veszti el a látását, általában megfelelő szemüveg hiánya, cataracta, időskori maculadegeneratio, glaukóma miatt. Felnőtt korban a látás-

károsodáshoz nagyon gyakran (kb. 35%), egyéb problémák társulnak, különösen a halláskárosodás.

A látáskárosodott embereknek szociális kilátásai is rosszabbak. Akik munkaképes korban vannak, nehezebben találnak munkát. Bár a legtöbb látáskárosodott embernek használható látása lenne, nincs elegendő segédeszköz, ill. nem ismerik pontosan azok használatát. Ezen betegeknek csak 13%-a használja a segédeszközt és az olyan egyszerű módszereket, mint pl. megvilágítás, sem ismerik. Látásromlás, vagy vakság esetén támogatás járna. Egy nemrég elkészült tanulmányban 500 beteget vizsgáltak. 21%-uk szociális munkással soha nem találkozott és legtöbb esetben (72%) a támogatás, ill. az információ barátoktól és rokonoktól jött. Nagy részük magányosságról beszélt, legtöbbjüknek nehézségük volt a mindennapi munkában és életvitelben. A vakság, vagy részleges látásromlás alapján az illető támogatásban részesülhet. Helyi és nemzetközi szervezetek, gyakran segítséget nyújtanak a rászorulóknak számára. A klinikusoknak is igen érzékenyen kell reagálniuk a vakok orvosi szükségleteire. Sok vak ember attól fél, hogy egy életet veszélyeztető igen súlyos betegsége alakul ki, ennek az első jele a látásromlás. Külön kihívást jelent gyermekkori látásromlás esetén a családot felvilágosítani. Egy újabb tanulmány szerint a legtöbb klinikus ezt nem végzi el helyesen. A gyermek látáskárosodásának a híre mind a gyermekre, mind pedig a családra kihat. Még azokban az esetekben is, ha orvosi kezelés nem lehetséges, a klinikusok és más segítők is jelentős támogatást tudnak nyújtani. Igen fontos, hogy kellő idő álljon rendelkezésre a felvilágosításra. A diagnózist minden esetben személyesen kell közölni a szülőkkel és alkalmat kell adni nekik arra, hogy néhány napon belül visszatérjenek a felmerülő kérdéseikkel. Javasolják, hogy a szülők számára írásos információt készítsenek, ami akár egy személyes levél formájában is megtörténhet. A látáskárosodott gyermekek kezelése és gondozása több szakmát érintő tevékenység. A segítő szolgálatok, oktatási intézmények bekapcsolódása, minél előbb történjen meg. Nem szabad megelégednünk a szülők támogatásáról sem. Ha az orvosok nyíltak a család irányába, a szülők

megbízhatnak bennük és jobban tudnak velük együttműködni.

**Konklúzió.** A szemészet fejlődésének néhány kiragadott részletéről számoltunk be, így a glaukóma kezeléséről, az endoszkópos műtétről, a ROP-ról és egyéb gyermekkori megbetegedésekről. Az utóbbi évek felfedezései megmutatták, hogy milyen keveset tudunk a látásról, annak hatásáról az életminőségre és hogy mennyire nem megfelelő a látáskárosodott gyermekek és felnőttek gondozása. Remélhetően ezek a kritikai megjegyzések segítenek javítani a klinikai kezeléseket és a betegek életminőségét.

Bíró Zsolt dr.

## Pszichiátria

**Szülés után pszichiátriára felvették öngyilkossága és egyéb halálakai.** Appleby, L. és mtsai: Br. J. Psychiatr., 1998, 173, 209.

Húsz év alatt 1567 asszonyt vettek fel a szülés után egy éven belül a pszichiátriára. Közülük 107 (6,8%) halt meg, 52 öngyilkosság következtében (ez a haláleseteknek 49%-a, az egész csoportnak pedig 3,3%-a). Az öngyilkosság gyakorisága 17-szer nagyobb, mint a lakosságé, a szülés utáni első évben pedig a lakosság 72-szerese. A többi nem természetes halálok is gyakrabban fordult elő, sőt a természetesek is. A pszichózisban szenvedő nők kórházi kibocsátása után egy hónapon belül az öngyilkosság gyakorisága 45-szeres. A szerzők vizsgálati eredményei arra utalnak, hogy szülés után a pszichiátriára betegeket nagyon komolyan kell venni. A prognózist nem lehet általánosságban jónak tekinteni. A kezdeti javulás idején is, különösen az első évben, gondos felügyelet szükséges.

Jakovovits Antal dr.

## Ritka kórképek

**Hiányos légzési lánckomplexum pruritussal:** Egy új, vitaminra reagáló klinikai kép. Mowat, D. és mtsai (Western Sydney Genetics Program, the Department of Gastroenterology,



and Anatomical Pathology, Royal Alexandra Hospital for Children, Westmead. Murdoch Research Institute, Royal Children's Hospital, Melbourne. Department of Pediatrics, University of Sydney): *J. Pediatr.*, 1999, 134, 352.

A komplexum III-hiány a légzési lánc betegségeinek ritka típusa. A szerzők első unokatestvér libanoni szülők harmadik gyermekének esetét ismertetik, akinek a fejlődése 4 hónapos korban megakadt és a mája megnagyobbodott. 3,5 éves korában vizsketés lépett fel. A klinikai vizsgálat sárgaságot és idült májbetegséget nem talált, de a plasma epesavszintje aránytalanul magas, enyhe tejsavacidosis mellett.

Az izom rutin fénymikroszkópos képe és immunhistochemiája normális. A májbíopsia micronodularis cirrhosist igazolt, aktív gyulladás, cholestasis, steatosis vagy tárolás nélkül.

A légzési lánc enzimológiai kiértékelése az I, II és IV komplexumban normális, a III-ban csökkent, 35–46%-os reziduális aktivitást mutatott. Ezek alapján izolált komplex III-hiányt állapítottak meg. A 4 éves korban elkezdett K- és C-vitamin-kezelés feltűnő javulást hozott: a májfunkciós tesztek és az epesav szintje normalizálódott. 5 éves korban megindult a gyermek fejlődése.

Az autosomalis-recessiv mitochondriális rendellenességet megerősíti a szülők vérrokonsága, a beteg súlyos fejlődési visszamaradása, a májelváltozás, a laktátacidózis, elektronmikroszkópon a mitochondriumok pleiomorfológiája és főleg a komplex III izolált defektusa.

A légzési lánc rendellenessége mindinkább májbetegségekre nyilvánul meg. A microsomalis P450 rendszer részt vesz az epesav-anyagcserében és a mitochondriumoktól elektronokat igényel. A hibás légzési lánc miatt károsodik a P450 rendszer és vele az epesav-anyagcsere.

Az epesav szintjének emelkedése pruritust és micronodularis cirrhosist okoz.

A K- és C-vitaminra adott meglepő terápiás válasz alapja, hogy mindkettő cytochrom c redukciós, elősegíti az elektrontranszfert a microsomalis cytochrom P450 rendszerbe és megjavítja az epesav-anyagcserét.

Kollár Lajos dr.

## Terápiás kérdések

**A magzat gyógyszeres kezelése.** Rosenberg, A. A., Galan, H. L. (Container B-195, University of Colorado Health Sciences Center, 4200 East 9th Avenue, Denver, CO 80262, USA): *Pediatr. Clin. N. Am.*, 1998, 44, 113.

Az utóbbi 20 év folyamán jelentős haladás következett be a születés előtti diagnózis és a magzati kezelés terén.

A gyógyszereket több módon lehet a magzatba juttatni: a köldökérbe fecskendezéssel, magzatvízbe juttatással, amniocentesissal és az anyának adva. Az utóbbi gyakorlatilag a leg egyszerűbb eljárás, mert a gyógyszerek a lepenyén átjutnak a magzatba.

A kortikoszteroidok adása ellentmondásos, annak ellenére, hogy 30 éves gyakorlata van. A glükokortikoid-aktivitás 25-ször nagyobb, mint a kortizoné, vagy metilprednizoloné. A betamethason adagja 12 mg im. 24 óra múlva megismételve, a dexamethasoné 6 mg 12 órás ismétléssel, ezen kívül a 4 órás adagok is hatásosak. A kortikoszteroid-kezelés jelentősen csökkenti a RDS veszélyét a terhesség 24–31. hete között világra jöttekben. Csökken a periventricularis vérzés, a necrotisalo enterocolitis és az újszülött halálozás gyakorisága. Minden koraszülés kockázatának kitett 24–34. hét közti terhességben megfontolandó az antepartalis kortikoszteroid-kezelés. Az antenatalis szteroid és postnatalis surfactant kombinálva hatásosabb.

A surfactant pótló kezelés szignifikánsan csökkenti a halálozást. A morbiditást illetően a jelenlegi adatok nem mutatnak javulást, főleg a neuralis fejlődési rokkantság terén. Koraszülöttekben a leggyakoribb agyi károsodás a periventricularis, intraventricularis vérzés 25–35%-os előfordulással a 31. hétnél korábban születettekben. A vérzés a subependymalis germinális matrixból ered, ami az oldalsó agykamrától előre és oldal felé a caudothalamicus barázdában helyezkedik el. A koraszülöttek germinális matrixa vékony falú erek hálójából épül fel. Capillaris hálózat és differenciálatlan sejtek tömege alkotja, amelyekből corticalis neuronok, astrocyták és oligodendroglia keletkeznek. A germinális matrixa a növekvő gestációs korról visszafejlődik és vérzés a 32. hét után ritka.

A pathogenesis központjában a kezdeti hypoxiás-ischaemiás inzultus áll, amit a szabad gyökök reperfüziója követ, szöveti károsodással. Ennek következménye a koraszülöttek agykárosodásának teljes spektrumát (a periventricularis vérzéses infarktust, periventricularis leukomaláciát) magyarázhatja. Mindkét károsodás a kezdeti ischaemiás inzultus következménye, a sebezhető periventricularis vízgyűjtő régióban a következő reperfüziós vérzéssel, vagy anélkül. A germinális matrix foka vagy a parenchymalis vérzés kapcsolatban van a hypoxia, hypercarbia és vérnyomás-emelkedés okozta agyi véráramlás változással az autoregulációra képtelen passzív keringésben.

A periventricularis-intraventricularis vérzésben szenvedő újszülött idegfejlődési kimenetelét a kezdeti vérzés, a vérzés utáni hydrocephalus és az agyparenchyma károsodásának foka határozza meg. Az enyhe periventricularis vérzés túlélők finom neurológiai és észlelő abnormalitásban, a motoros összerendezettség hiányában, hiperaktivitásban, figyelem, tanulási deficit és látási motoros nehézségekben szenvednek. A progresszív kamratágulat vagy vérzéses infarctus kevésbé súlyos neurológiai és észlelő képesség zavarhoz vezet. A súlyos periventricularis leukomalacia prognosisa ominózus.

Antenatalisan a peri-intraventricularis vérzést csak az anyának adott K-vitamin, phenobarbital befolyásolja. A K-vitamin javítja az újszülött véralvadási státusát a születési stressz előtt. A phenobarbital csökkenti a peri-intraventricularis vérzés gyakoriságát és súlyosságát. Az egyetlen mellékhatás az anya enyhe szédülése.

A súlyos újszülött fertőzéseknek a vezető kórokozója a streptococcus B csoport. A terhes nők 10–30%-ának hüvelyi vagy végbél körüli fertőzése van. Ezek újszülötteinek 1–2%-ában sepsis fejlődik ki. A 18 órán túl fennálló burokrepedés, szülés alatti láz, megelőző újszülött fertőzés a rizikótényezők. Kezelésre ajánlatosak az ampicillin vagy penicillin.

A magzat syphilitis fertőzése vetélést, halvaszületést, koraszülést, multiszisztémás fertőzést, az első hónapban osteitist, hepatitist, lymphadenopathiát, pneumoniát, anaemiát, vérzést idéz elő. A magzat leggyakrabban a 18. hét után fertőződik. Az anya fer-



tőzését a parenteralis G penicillin kúrával kezelik, ami megelőzi vagy gyógyítja a magzat fertőzését.

A toxoplasmosis lehet tünetmentes egészséges felnőttben és súlyos immundeficitus egyénekben. A fertőzés macskaürülékkel vagy elégtelenül főzött húsból történik. A veleszületett toxoplasma fertőzöttség gyakorisága, ha a terhesség 26. hete előtt következik be 40%-os, tünetei: hydrocephalus, intracranialis meszesedések, vagy chorioretinitis. A terhesség későbbi periódusában a fertőzöttség eléri a 90%-ot. Ezek az újszülöttek tünetmentesek, de később chorioretinitis vagy tanulási képtelenség fejlődik ki. A kórisme az anyában szorológiai reakció segítségével történik. A méhben a magzatvízből, vagy a magzat véréből mutatható ki a kórokozó. Ultrahanggal a hydrocephalus vagy intracranialis meszesedések láthatók. A kezelés spiramycinnel, magzati fertőzés esetén pyromethaminál, sulfatiazinnal történik.

A human immunodeficiens vírus anyáról-magzatra való terjedése megelőzésére zidovudint adnak a terhesség 26. hete után. A HIV perinatalis átvitele ezzel 25%-ról 8%-ra csökkent.

A neuralis cső deficitjének megelőzését szolgálja a terhes folsavval való ellátása. Az anya hyperthyreoidismus maga után vonja a magzatét is. A kezelés methimazol, propylthiouracil és propranolol. A magzat kezelése a lepényen való keresztüljutáson alapul: a methimazol, propylthiouracil és propranolol adásával.

A veleszületett mellékvese-hyperplasia autoszóm recesszív örökölhető állapot, amely enzim deficitből származik. A leggyakoribb a 21-hidroxiláz deficittel járó virilizáló alak. A 11-béta-hidroxiláz deficit alak kevésbé gyakori. Mindkét alak virilizációjának megelőzésére kortikoszteroid adása javasolt.

A prosztata glandinszintézis-gátlók adása az anyának jótékony hatású mint tocolyticum és a polyhydramnion kezelésére. A polyhydramnion az összes terhesség közül 1%-ban fordul elő. A leggyakrabban használatos az indomethacin. Potenciális hátrány a tricuspidalis regurgitatio és a ductus arteriosus záródása.

A magzati cardialis arhythmia az összes terhesség közel 1%-ában fordulnak elő. Általánosságban kétféle

van: a tachyarrhythmia és bradyarrhythmia. A tachyarrhythmia közé tartoznak a sinus tachycardia és a supraventricularis tachycardia, a pitvari lebegés és fibrillatio, junctionalis tachycardia és ventricularis tachycardia. Bradyarrhythmia: a sinus bradycardia, blokkolt pitvari bigeminia, másodfokú pitvar-kamrai blokk és teljes szívblokk. Az extrasystole után a supraventricularis tachycardia a leggyakoribb dysrhythmia, antiarrhythmias szerekkel kezelhető, ha javulás nincs, a világhozatal javallt. További gyógyszerek a procainamid, kinidin, verapamil, propranolol, amiodaron és flecainid. A digoxin az anyának száján át adható. A flecainid supraventricularis tachycardia kezelésére alkalmas.

A pitvarlebegés kevésbé gyakori, mint a supraventricularis tachycardia. A magzati cardialis decompensatio kezelését a kórisme megállapítása után röviddel el kell kezdeni, elsősorban digoxinnal, amely azonban egymagában gyakran nem elegendő a sinusrhythmus beállításához. A másodszorban alkalmazandó gyógyszerek a procainamid, kinidin és flecainid. A pitvari fibrilláció ritkább, mint a pitvarlebegés. Kezelésük hasonló.

Jakobovits Antal dr.

**Földrajzi eltérések az acut myocardialis infarctus kezelésében (az USA-n belül).** O'Connor, G. T. és mtsai (Center for the Evaluative Clinical Sciences, 330 Strassenburg Hall, Dartmouth Medical School, Hanover, NH 03755): JAMA, 1999, 281, 627–633.

Évente 1,5 millió amerikai szenved myocardialis infarctusban, a betegek 1/3-a az acut fázisban meghal. 1992 óta a HCFA (Health Care Financing Administration) az egészségügyi ellátás folyamatos minőségi javulására törekszik. Az első nemzeti program a CCP (Cooperative Cardiovascular Project) volt, ami az acut myocardialis infarctus (AMI) ellátására összpontosított.

Az ellátás minőségi jellemzőit az ACC (the American College of Cardiology) és az AHA (the American Heart Association) AMI ajánlásai alapján egy szakbizottság állította össze. Ezen minőségi jelzők alapján

az Egyesült Államok 50 államának, 186 800 betegének adatait felhasználva vizsgálták az infarctus ellátásának földrajzi eltéréseit.

A betegeket 2 csoportba sorolták aszerint, hogy ideális terápiás intervencióban részesültek vagy elfogadható kezelésben (pl. congestív szívelégtelenségben a béta-blokkolók alkalmazását relatív kontraindikálnak vették vagy haemorrhagiás strokeban a thrombolyticus terápia kontraindikált).

A fő minőségi jellemzők – vizsgált adatok – a következők voltak: aszpirin alkalmazása a kórházi kezelés alatt, majd elbocsájtáskor; reperfusio thrombolysissel vagy PTCA-val a hospitalisatio első 12 órájában; béta-blokkolók, ACE-gátlók, kalciumantagonisták alkalmazása és a dohányzás abbahagyására javaslat adása.

Az AMI-s betegek kórházi ellátásban átl. 86,2%-ban alkalmaztak aszpirint. Minden régióban (össz. 306 terület) min. 60% felett volt az aszpirin alkalmazási gyakorisága. A kórházi elbocsájtáskor átl. 77,8%-ban írták fel. A régiók több, mint felében azonban az aszpirin alkalmazása 80% feletti volt. A legmagasabb értékeket észak-kelet, észak-közép és a hegyvidéki régiókban tapasztalták.

A reperfusiót 17 071 „ideális” beteg közül átl. 67,2%-ban végezték el. Az értékek 33–93% közöttinek adódtak. A legkevesebb reperfúsiós beavatkozásra a dél-közép és közép államokban került sor. 80%-nál magasabb gyakoriság 23 régióban volt.

A béta-blokkoló terápiát 14 839 beteg számára lehetett volna javasolni. A betegek 49,5%-ában alkalmaztak béta-blokkolót. A leggyakrabban észak-keleten és az észak-középső területeken, a legkevésbé dél-közép és dél-keleten adtak béta-blokkolót.

Az ACE-gátlókat a lehetséges 18 000 beteg 59,3%-ában választották. Az ACE-gátlók alkalmazásában geográfiai eltérések nem voltak.

A kalciumantagonisták gyógyszereléséről 25%-ban értékelhetetlen adatokat kaptak. A betegek 81,9%-ában a kalciumantagonisták a csökkent bal kamra functio miatt kontraindikáltak voltak. Földrajzi különbségeket az analízis nem tárt fel.

Az infarctusos betegek bizonyíthatóan 11,8%-a (22 024 beteg) do-



hányzott. A kórházi távozáskor a betegek 41,9%-ában javasolták az orvosok a dohányzásról való leszokást. A legmagasabb értékek a hegyvidéki, a legalacsonyabb értékek a dél-kelet és dél-közép államokban voltak.

Szignifikánsan pozitív korrelációt mutattak ki az aszpirin-, béta-blokkoló-, ACE-gátló alkalmazása és a dohányzási tanácsadás között. A reperfüziós beavatkozás egyik terápiás stratégiával sem korrelált.

Az akut myocardialis infarctus gyakran előforduló súlyos állapot, melynek gyógyszerelésekor bizonyítékok sora áll rendelkezésre a betegek jobb életkilátásainak biztosítására.

A CCP analízise rámutat arra, hogy ugyanazon klinika állapotot másként ítélik meg akár egy régió belül is és így a betegek túlélési esélyei jelentősen eltérhetnek.

A legnagyobb egyetértés az aszpirin alkalmazásában volt. A legnagyobb eltérés a béta-blokkolók szükségességének megállapításában és a dohányzásról történő leszokás javaslatában van.

*Együd Ferenc dr.*

## A resuscitatio kérdései

**A cardiopulmonalis resuscitációt végzők fittsége is fontos.** Lucia, A. (Universidad Complutense de Madrid): Chest, 1999, 115, 158.

A resuscitációban járatos, de fizikailag nem edzett 14 személy (átlag 34 évesek, aerob kapacitásuk 32,5 ml/kgperc) és 14 hasonló korú, nem professzionális egészségügyi, de fizikailag edzett személy (maximum  $VO_2$  44,5 ml/kgperc) 18 perces külső szív-kompressziót végzett oktatóbárában. A „teljesítményük” (nyomásmélység, hibás nyomások száma) nem különbözött, de az edzettek pulzusszáma 115, a nem edzetteké 139 volt, az aerob kapacitásuk 37, illetve 47%-át használták ki a resuscitálás közben.

Egy bizonyos fittsége tehát a segélynyújtó személyzetnek is szüksége van.

*Apor Péter dr.*

## Szexológia, szexuálpatológia

**Sildenafil.** Sperling, H., Michel, M. C. (Urologische Klinik, Universitäts Klinikum Essen, 45122 Essen, NSZK): Dtsch. Med. Wschr., 1999, 124, 151–152.

A sildenafil kémiai foszfodiészteráz-gátló, amelyet potenciazavarok (erektilis diszfunkció) orális kezelésére alkalmaznak. A pénisz merevedését a szexuális ingerlés során azok az idegek hozzák létre, amelyekben a neurotranszmitter nitrogén-monoxid (NO) felszabadul. Ez megemeli a corpus cavernosum simaizomsejtjeinek ciklusos guanozin-monofoszfát (cGMP) termelődését, ami az izomsejtek elernyesztésével merevedéshez vezet.

A sildenafil az 5-foszfodiészteráz szelektív gátlója, ami specifikusan a cGMP felépítését katalizálja. A foszfodiészteráz-gátlás folytán lesz tehát a cGMP mennyisége több és ezáltal jön létre a vazodilatáció. Ily módon tudja fokozni, vagy létrehozni a merevedési készséget, ámde az erekció nem független a nemi inger létrejöttétől. A sildenafil simaizom támadáspontjából adódik, hogy az kizárólag a merevedésre hat, de nincs hatása az érzéki vágy felkeltésére, sem az ejakuláció kiváltására. Az 5-foszfodiészteráz-gátlók nemcsak a corpus cavernosumban, hanem más simaizomsejtekben és thrombocytaiban is előfordulnak, ami a sildenafil ismert, nem kívánt hatásaiért felelős.

A sildenafil gyorsan felszívódik és 60 percen belül eléri a maximumot a plazmában. Bioalkalmassága 40%-os. A plazmafehérjékhez kötődése kb. 96%-os és ez az oka a lehetséges interakcióknak. Metabolizmusa a májban a cP 450-komplex (3A4-alcsoportja) által történik meg. A keletkező aktív metabolit az N-desmetil-sildenafil, ami kb. 20%-ban járul hozzá a hatáshoz. Az ajánlott dózistartomány átélése a metabolizmus telődéséhez vezet, ami további dózisémelésnél a plazmaszint emelkedésével jár. Felzési ideje 4 óra. Nem ajánlott a napi többszöri bevétel, mert felhalmozódik.

Csökkent bioalkalmasság alakul ki, ha együtt alkalmazzák nagy zsírtartalmú táplálékkal. 65 éven felüli pácienseknél a megemelkedett plazmaszint az időseknél jellemző csökkent

clearensszel jelentkezik. Klinikailag jelentős kinetikai interakciók azokkal a gyógyszerekkel és táplálékkal adódnak, amelyek gátolják a cP450 komplexet, mint pl. a cimetidin, erythromycin, ketoconazol, vagy a grapefruitlé.

A sildenafil hatásos az erektilis diszfunkció minden formájában. Kedvező adatokat közölnek a szer különböző adagjainak hatásáról: 25 mg esetében 60–67%-os, 50 mg-mal 78–84%-os, 100 mg-mal pedig 86–100%-os eredményt értek el. Hasonlóan jók az eredmények a diabéteszeseknél, valamint a hasi műtétek (prostatataeltávolítás) után. A sildenafil nem kívánt hatásai lehetnek: fejfájás, arcvörösség, gyomorfájdalmak, eldugult orr, húgyúti fertőzés, látási zavar (100 mg 11%), hasmenés, kábultság és bőrkkiütés. Ezek az eddigi tapasztalatok szerint dóziszfüggőek és reverzibilisek. A mintegy 10 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést a szívfrekvencia kb. 10%-os emelkedése kíséri. Minthogy a sildenafil a simaizomsejtekre ugyanolyan jelátviteli úton hat, mint az organikus nitrátok, molsidomin, vagy más NO-donátorok, érthető, hogy a vérnyomáscsökkentő hatás az ilyen szerek egyidejű adására megnövekszik.

Jelenleg ellenjavalltnak tartják a gyógyszer alkalmazását fennálló allergia esetében, továbbá nitrát készítményekkel együtt adagolva. Különösen veszélyes amyl-nitrittel kombinálni, ami kórosan megnöveli a vágyat. Nem szabad alkalmazni a sildenafil retinitis pigmentosában, mert a szem 6-foszfodiészterázára hat. Óvatosan alkalmazandó időseknél és májkárosodottnál, továbbá péniszdeformáció esetén és priapismusban. Különös óvatosság ajánlott fennálló coronariabetegségben. Bár a sildenafilnek nincs direkt hatása a szívre és a koszorúerekre, az aktus azonban nagy terheléssel jár, a beteget erre figyelmeztetni kell!

A sildenafil 25, 50 és 100 mg-os adagokban készül. Adagját fokozatosan max. 100 mg-ig lehet emelni. A veszélyeztetett betegcsoportba tartozóknál (65 év, májkárosodás, interágens gyógyszerek) 25 mg-al kell kezdeni az adagolást. Az adagot a tervezett aktus időpontja előtt 1–4 órával kell bevenni és legkorábban 24 óra múlva szabad megismételni. A sildenafil hatásos orális gyógyszer az erektilis diszfunkció ellen, de kritikusán, az ellenjavallatokra és a kölcsönha-



tásokra figyelve lehet és szabad alkalmazni.

Makay Sándor dr.

**Cukorbeteg erekciós zavarainak sildenafil kezelése.** Rendell, M. S. és mtsai (Creighton Diabetes Center 601 N. 30th St., Suite 6715, Omaha, NE 68131, USA): JAMA, 1999, 281, 421.

15,7 millióra becsülik azoknak a számát, akik az USA-ban cukorbetegségben szenvednek, ezek közül 7,5 millió férfi, akiknél gyakori probléma az erektilis dysfunctio (ED). Cukorbetegknél az ED gyakran diabéteszes neuropathiával vagy perifériás érbetegséggel társul és a különböző tanulmányok szerint 35–75%-os gyakorisággal fordul elő. A sildenafil szájon át hatékonyan alkalmazható foszfo-diészteráz-inhibitor, ami szelektíven csökkenti a cGMP lebontását a barlangos test simaizomzatában, ezáltal fokozza a szexuális stimulációra következő erekciót. Jelen vizsgálat célja a hatékonyság és biztonságosság vizsgálata volt cukorbeteg sildenafil kezelése során.

A multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatba 268 beteget vontak be. A válogatás kritériuma legalább 6 hónapja fennálló ED és legalább 5 éve ismert 1. típusú (insulindependens), vagy két éve ismert 2. típusú (non-insulindependens) cukorbetegség, legalább 3 hónapja stabilan beállított kezelés és legalább 6 hónapja meglévő stabil partnerkapcsolat volt. A sildenafil kezelés szokásos kontraindikációin kívül az aktív, proliferatív diabéteszes retinopathia vagy súlyos neuropathia, illetve az elmúlt 3 évben jelentkező ketoacidózis volt a kezelést kizáró tényező.

A kezelés hatékonyságát a szer alkalmazása előtt és a vizsgálatot befejező 12. héten kitöltött teszttel (IIEF, International Index of Erectile Function) mérték fel.

A 268 betegből 136 kapott sildenafil, 132 pedig placebo. A sildenafil kezdeti adagja 50 mg volt, ezt emelték, vagy csökkentették a hatékonyságtól és a mellékhatásoktól függően.

Az ED-t jellemző paraméterek mindkét csoportnál hasonlóak voltak a kezelés előtt. Az átlagosan 85 napig

tartó kezelés során a sildenafilt szedők átlagban 31-szer alkalmazták a gyógyszert, míg a placebo kapók 25-ször. A vizsgálat végén 126 beteg (93%) 100 mg-ot, 10 beteg (7%) 50 mg-ot szedett, 25 mg-ot senki sem alkalmazott.

A kezelés 12 hete után a sildenafilt szedők erekciója szignifikánsan javult a placebo kapókéhoz képest. Előbbiek közül 74 (56%) számolt be erekciójának javulásáról a placebo csoport 10%-ával (13 beteg) szemben. A sildenafilt szedők 61%-a, a placebo csoportból pedig 22% számolt be sikeres közösülésről. A sildenafil kezelése hatékonysága a vizsgálat eredményei szerint független volt a betegek életkorától, a cukorbetegség típusától, valamint a cukorbetegség és az ED fennállásának időtartamától. A mellékhatásokat illetően a betegek 11%-a számolt be fejfájásról a sildenafil-csoportban és 2% a placebo szedők közül. Diszpepsiát a sildenafilt kapók 9%-a észlelt, a placebo szedők közül egy sem. A gyógyszert alkalmazók 6%-a számolt be felső légúti mellékhatásról (nátha stb.) Néhányan enyhe, múló kipirulást, látási zavarokat észleltek. Ezekről eltérő cardiovascularis problémákat (vérnyomásemelkedés, EKG-eltérés, mellkasi fájdalom, phlebitis) a sildenafilt kapók 3%-ánál és a placebo szedők 5%-ánál észleltek. Priapismus nem fordult elő. Egyetlen beteget sem kellett kizárni a kezelésből gyógyszer mellékhatás miatt.

A szerzők a vizsgálat eredményei alapján a sildenafil alkalmazását a cukorbeteg erekciós zavarainak hatékony és biztonságos kezelési módszerének tartják.

Fekete Ferenc dr.

**A férfakkal szembeni szexuális visszaélés gyakorisága, jellegzetességei és kihatásai: keresztmetszeti vizsgálat.** Coxell, A. és mtsai (Dep. of Psychiatry and Behavioural Sciences, Royal Free and University College Medical School, London, NW3 2PF): BMJ, 1999, 318, 846–850.

Európában elsőként mérték fel a férfiak szexuális bántalmazása és/ill. az ellenük elkövetett nemi erőszak kategóriájába – megjelölésükben: „non-consensual sex in men” fogalomkörbe

– sorolható cselekmények „lifetime” prevalenciáját, jellegzetességeit, valamint a lelki egészségre gyakorolt (ki)hatásait. (Miként arra utalnak, „tudomásuk szerint” korábban mindössze 2 olyan lakosság-megközelítéssel tanulmány látott napvilágot – egy USA-beli és egy brit – amely egyáltalán adatokkal szolgált a szexuális erőszak áldozatául esett férfiakra nézve is.)

Megfelelő jogi előkészületeket követően, együttesen 18 családorvosi – 9 londoni, 2 manchesteri, 3 kisvárosi, 4 falusi – praxisban végrehajtott vizsgálatuk során mindösszesen 3142, a rendelő(ke)t bármely okból felkereső férfit (a maguk „egymásútánjában”) – computer-technikával (azaz: gyakorlatilag anonim módon) – interjúoltak meg; közülük 2474 (79%) volt közreműködő.

Miután pontos definícióját adják a „non-consensual sex in men”-nek (Ref.: A továbbiakban N-CSM), mind a felnőtt (16 éven felüli), mind – hangsúlyozottan az angol törvények szerint e tekintetben – fiatalok (16 éven aluli) férfiakra vonatkozóan és áttekintik annak változatait is, korcsoportok szerint adják meg a talált előfordulási gyakoriságot.

A választ adottak közel 3%-a felnőttként élt át N-CSM-et, közel 5,5%-a gyermekként, míg 7,5% felettire rúg azok aránya, akiknek gyermekként volt bár „beleegyezéssel történt”, de „az angol jog szerint illegális”, azaz: N-CSM-élményben része. Míg felnőtt férfiak ellenében közel 50%-ban, addig fiatalok-ak-gyermekek ellenében 20%-ot kevéssel meghaladóan nők voltak az elkövetők a szűkebb értelemben vett N-CSM esetekben (2–2 esetben) pedig férfi és nő párban volt a tettes). A fiúgyermek beleegyezésével történt – ám az angol jog szerint büntetendő – „N-CSM”-esetek 91%-ában nő (8 esetben pedig férfi-nő párban) volt az „elkövető”.

Külön táblázatban, nemenkénti bontásban jelenítik meg az elkövető által véghezvitt/kikényszerített, ill. az elszenvedővel-áldozattal megessett cselekedeteket.

Részeredményként adják meg, hogy a választ adottak 3,15%-a vallotta magát homo- vagy biszexuálisnak, ill. homoszexuális tapasztalattal rendelkező heteroszexuálisnak.

Számbavették azokat a körülményeket, amelyek a N-CSM tekinte-



tében kockázattövelőek. Ezek sorában, első helyen – mind a felnőttek, mind a fiatalok vonatkozásában – a férfi szexuális partnert találták.

A N-CSM-hez társultan a pszichés problémák, alkoholhoz fordulás és önvesszőyes magatartás emelkedett előfordulási gyakoriságát tapasztalták. Ergo: az ilyen tapasztalatot átesettek a mentálegészségügyi szakemberek fokozott támogatására szorulnak.

A N-CSM azon eseteiben, amikor csupán a jog állja útját a fiatalok férfi és felnőtt nő – „beleegyezésel történő” – „közös örömszerzésének”, az előbbire vonatkozó „kihátások” tekintetében nem jutottak egyértelmű eredményekhez. (E viszonylatban utalnak csupán arra a „népszerű hiedelemre”, miszerint a „beavatás” e formája a fiúk és fiatalok szexuális bátorságát és férfiaságát előmozdító aktus.)

[Ref.: A Magyar Nemzet olvasójaként adódik rámutatnom azon körülményekre, hogy (egyrészt) e lap 1999. március 31-i számának 16. oldalán, az MTI jelentésére hivatkozva, „referálta” a fent ismertetett cikket (!), (másrészt) április 15-i számának 20. oldalán hírt adott arról a „heves, hajnalig tartó” brit parlamenti vitáról, melynek során a felsőház másodszor utasította el azt a törvénymódosítást, amely 16 évre szálítaná le Nagy-Britanniában a – kölcsönös beleegyezésen alapuló – homoszexuális kapcsolat alsó korhatárát. Utóbbi információ azért tekintendő hézagpótlónak, mert a referált cikkben nem történt említés arról, hogy az angol jog csupán a heteroszexuális kapcsolatra vonatkozóan húzza meg 16 évnél a felnőttkor határát!]

Péter Árpád dr.

## A prevenció kérdései

A cardiovascularis megbetegedések kockázati tényezőinek etnikai megoszlása gyermekekben és fiatal felnőttekben. (A Harmadik Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási felmérés (1988–1994) eredményei.) Winkley, M. A., Robinson, T. N., Sundquist, J., Kraemer, H. C. (Stanford Center for Research in Disease Prevention, Stanford University School of Medicine, 1000 Welch Road, Palo Alto, CA 94304–1825, USA): JAMA, 1999, 281, 1006–1013.

A szív-érrendszeri megbetegedések jellemzően a felnőttkorban jelentkeznek, a betegséghez vezető kockázati tényezők (magas vérnyomás, súlyfelesleg, hyperlipidémia) azonban sokszor már gyermekkorban megfigyelhetők. E rizikófaktorok már gyermekkorban megindíthatják az atherosclerosis folyamatát.

Az egyes (az Egyesült Államokbeli) etnikai csoportokban a szív-érrendszeri megbetegedések előfordulása a népesség átlagát lényegesen meghaladja. Ezért kiemelt fontossággal bírhat a rizikófaktorok korfüggő előfordulási gyakoriságának felmérése, tehát annak vizsgálata, hogy ezek a tényezők mely életkortól jelennek meg, ill. mutathatók ki. Ez végső soron a megelőzés és az egészségnevelés feladatainak megállapításához nyújthat támpontokat.

A fenti céllal 1988 és 1994 között zajlott a Harmadik Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási felmérés. E felmérés részeként a jelen vizsgálat 7686 fekete, mexikói amerikai (ezt a megjelölést a latin-amerikai származásúak szinonímjaként használják a közleményben – a referens megjegyzése), ill. fehér (azaz nem latin-amerikai), 6–24 év közötti személy adatait dolgozta fel. Rizikófaktorokként a következő paramétereket vizsgálták: (1) testtömeg-index (BMI); (2) a zsírok aránya a táplálékkal bevitt energiában; (3) dohányzási szokások; (4) szisztolés vérnyomás; (5) glikolizált hemoglobinnal, az összhemoglobin százalékában; (6) a nem HDL-koleszterin frakció (azaz összkoleszterin – HDL-koleszterin). A család szociális helyzetét, a családfő iskolai végzettségével jellemezték. Az egyes népességcsoportok képviselői nagyjából azonosak voltak a mintában (2769 fekete, 2854 mexikói és 2063 fehér).

A fekete és mexikói lányok testtömeg-indexe szignifikánsan meghaladta a fehér lányokét. E különbség már 6–9 éves korban szignifikáns volt (0,5 BMI egységgel), az idővel pedig fokozódott: 18–24 éves korban meghaladta a 2 BMI egységet. Az étrend zsírtartalma ezzel párhuzamosan változott. A fentieken túlmenően e paramétert tekintve a fekete fiúk zsírbeteve is a fehérekénél szignifikánsan magasabb volt. A fekete lányok vérnyomása minden korcsoportban meghaladta a fehérekét. A legmagasabb glikolizált hemoglobinszinteket a rossz

szociális környezetből való fehér fiatalokra volt jellemző: a 18–24 év közötti fiatalok 77, a lányok 61%-a volt dohányos.

A fent jelzett etnikai különbségek akkor is kimutathatók maradtak, ha az adatokat a szociális helyzetet, ill. az életkort tekintve standardizálták. A fenti eredmények a cardiovascularis rizikótényezők tekintetében komoly etnikai különbségekre hívják fel a figyelmet. E különbségek alapján a nemzeti bajmegelőző és októató programoknak már e fiatal korcsoportokat is meg kell célozniuk, ugyanakkor a programokban foglalt feladatoknak igazodniuk kell az egyes etnikai csoportok sajátosságaihoz is.

Reusz György dr.

## Patológia

**Carcinoid tumorok.** Kulke, M. H., Mayer, R. J. (Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney St., Boston, MA 02115, USA): N. Engl. J. Med., 1999, 340, 858–868.

A carcinoid tumorokat – már több, mint 100 évvel ezelőtt – Lumbarsch írta le először, aki multiplex daganatot észlelt a distalis ileumban két autopsiás esete kapcsán. A karzinoid elnevezés azonban 1907-ből, Oberndorftól származik, aki ezzel a daganattal adenocarcinomához viszonyított indolensebb viselkedésre utalt.

A későbbiekben számos szervben találtak carcinoid tumort, így a tüdőben, bronchusokban és a gastrointestinalumban. Ezek a daganatok neuroendocrin sejtekből indulnak ki, melyeknek jellegzetes az ezüst reakciója, illetve immunfenotípusa (NSE, synaptophysin és chromogranin pozitivitás), valamint ultrastukturája (membránal határolt neurosecretoros granulomok). A granulomokban számos biogén amin található, melyek közül a legjobban jellemzett a serotonin. Ez a vegyület a keringésbe jutva carcinoid szindrómát hoz létre. Metabolitja az 5-hidroxy-indolecetsav (5-HIAA), mely a vizelettel választódik ki. Hisztológiai jellegzetességeit tekintve vannak típusos carcinoidok, vagy jól differenciált neuroendocrin tumorok, illetve atípusos, vagy anaplasticus carcinoidok, más néven jól vagy rosszul differenciált neuroen-



*dokrin carcinomák.* Az előbbieket kis, kerek magvú sejtekből állnak, melyek insularis, trabecularis, glandularis, illetve kevert növekedési mintázatot, míg az utóbbiak nukleáris atípiát, illetve magasabb mitotikus aktivitást mutatnak. Az incidencia a nagy esettanulmányok adatai alapján változó: 1–2 eset/100 000-tól (amerikai, becslést adat) a 8,4 eset/100 000-ig évente (svéd, autopsiás és biopsziás adat) fordul elő.

A legfrissebb adatok szerint a tudóban, bronchusokban és a tracheában fordulnak elő leggyakrabban a carcinoidok (32,7%), majd az ileum (17,6%), illetve a rectum (10,1%) következnek sorrendben. A *pulmonalis carcinoid* tumorok az összes tüdődaganatok kb. 2%-át alkotják, és az ún. neuroendokrin *Kulchitsky*-sejtekből alakulnak ki. A hisztológiai spektrum a jól differenciált carcinoid tumortól (típusos carcinoid) a jól differenciált neuroendokrin carcinomán (atípusos carcinoid) keresztül a kissejtes tüdőrákig tart. A legtöbb típusos carcinoid az 5. évtizedben jelentkezik, perihilaris lokalizációjú és a betegek rekurrens pneumóniával, köhögéssel, haemoptysissal, vagy mellkasi fájdalommal kerülnek felvételre. A daganat változatos endokrin tüneteket produkálhat a termelt hormonnak megfelelően, így Cushing-szindróma (az esetek 1%-a) és acromegalia is előfordulhat, de leggyakrabban a carcinoid szindróma alakul ki (kb. 5%). A típusos pulmonalis carcinoidok indolens biológiai viselkedésűek, kicsiny celluláris atípiával, kevés mitózissal jellemezhetők, kevesebb, mint 15%-ban metasztatizálnak (nyirokcsomó, máj, csont, bőr) és kb. 90% az ötéves túlélés.

Az atípusos carcinoidok később, a 6. évtizedben fordulnak elő, általában nagyobbak, gyakrabban lokalizálódnak a perifériás tüdőállományra, celluláris atípiával, emelkedett mitózisszám és nekrotizáció jellemző. Aggresszív klinikai lefolyást, 30–50%-ban nodalis metasztázist mutatnak és a betegek ötéves túlélése 40–60%. A választandó terápia az ek-, vagy szegmentális reszekció a lokális betegségekben, de az atípusos daganatok esetén ezen beavatkozások létjogosultsága vitatott, egyes szerzők extenzívebb sebészi beavatkozást javasolnak.

A *gyomor carcinoidok* kevesebb, mint 1%-át alkotják az összes gyom-

mordaganatnak, és három csoportra oszthatók: 1. az *A-típusú chronicus atrophias gastritis* (CAG-A) társuló formára, 2. a *Zollinger-Ellison-szindrómához* (ZES) társult formára, illetve 3. a *sporadicus* formára. A gyomor carcinoidok 75%-a CAG-asszociált. Ezek a daganatok 50%-ban multiplexek, általában 1 cm-nél kisebbek és a fundus-corpus területében alakulnak ki. A betegek hasi fájdalommal és anaemiával jelentkeznek és 6–7. életévükben járnak. A daganatok körül mindig enterochromaffin-sejtes hiperplázia van, mely a betegekben kialakuló hipergasztrinémiával magyarázható. A CAG-A asszociált carcinoidok általában indolensek, kevesebb, mint 10%-ban metasztatizálnak. Az 1 cm-nél kisebb daganatok csak endoszkópos reszekciót, a nagyobb, rekurrens vagy multiplex tumorok extenzívebb műtétet igényelnek. A gyomor carcinoidok 5–10%-a ZES-asszociált. Ezek a daganatok majdnem mindig multiplex endokrin neoplázia 1-es típusához társulnak (MEN-1), mely egy autoszomális domináns öröklésmentű betegség és multiplex endokrin tumorok (adenohypophysis, pancreas-szigetsejtes és parathyreoid adenomák) együttes előfordulása jellemző. Alapja a 11q13 régióban feltételezett MEN-1 tumorsuppresszor gén deléciója. Az egyik allél elvesztését leírták már MEN-1 asszociált carcinoidokban, melynek alapján feltételezhető, hogy ez szükséges a daganat kifejlődéséhez. 15–25%-ra tehető a sporadikus formák előfordulása, melyek általában férfiakban alakulnak ki, szoliter, nagyobbak 1 cm-nél és atípusos carcinoid szindrómával járnak, melyet a termelt hisztamin okoz. Nagy többségük a felfedezésekor már metasztatikus, kimenetelük fatális. A kezelés radikális gastrectomia.

A *vékonybél carcinoid tumorai* az összes vékonybél tumorok kb. egyharmadát teszik ki, leggyakrabban a disztális ileumban, multiplex formában láthatók. A betegek a 6–7. évtizedben járnak és hasi fájdalommal, vékonybél elzáródással kerülnek felvételre. A daganatok preoperatív diagnózisa azonban igen nehéz, mivel a CT és a vékonybél kontrasztanyagvizsgálata ritkán identifikálja a léziót. A betegek nagy többségének a diagnózisakor máj-, vagy nyirokcsomó-metasztázisa van, 5–7%-ukban carcinoid szindróma alakul ki. A hosszú távú

(5 éves) túlélés a diagnózisakor regisztrált stádiummal korrelál a leginkább, 65% a lokalizált és regionális, 36% a távoli metasztázist mutató esetekben. A terápia vékonybél- és mesenterialis-reszekció.

Az *appendix carcinoid* a féregnyúlvány leggyakoribb daganata, mely a lamina propria, illetve a submucosa subepithelialis endokrin sejteiből alakul ki. Kevesebb, mint 10%-uk mutat tüneteket, mert a daganatok 75%-a a disztális egyharmadban van. A tumor mérete a legjobb prediktor a klinikai progressziót tekintve. Az appendix carcinoidok 95%-a kisebb, mint 2 cm és a metasztázis ilyenkor ritka. Ezzel ellentétben a 2 cm feletti daganatok egyharmadában vagy nodalis, vagy távoli metasztázisok vannak. Az ötéves túlélés 94%-a lokális betegséget, 85%-a regionális metasztázist, 34%-a távoli metasztázist mutató esetekben. A 2 cm alatti daganatok esetében egyszerű appendectomy, a 2 cm-nél nagyobbak esetében jobb hemicolectomia a javasolt terápia.

A *colon carcinoid* tumorai az összes vastagbél-daganatok kevesebb, mint 1%-át alkotják. A daganat a serotonin-termelő epithelialis endokrin sejtekből alakul ki és a 7. évtizedben jelentkezik fogyás, hasi fájdalom tünetei mellett, de carcinoid szindróma csak kevesebb, mint 5%-ban alakul ki. Kétharmaduk a jobb colonfélben, ezen belül is a legtöbb a coecumban található. A daganatok a felfedezésükkor általában 5 cm átmérőjűek és már több, mint kétharmaduknak vagy távoli, vagy nodalis metasztázisai vannak. Az ötéves túlélés 70% lokális betegség, 44% regionális, 20% távoli metasztázisok esetén. A kezelés radikális colectomia, ritkán, korai stádiumú betegségekben a lokális ex-  
cizió.

A *rectalis carcinoid* tumorok a végbél daganatainak 1–2%-át alkotják és a 6. évtizedben alakulnak ki leggyakrabban és a daganatok serotonin-helyett glucagont, glicetinszerű peptidket termelnek. A betegek kb. 50%-ának vannak tünetei, mint pl. vérzés, fájdalom, székrekedés, de a carcinoid szindróma ritka. A tumor leggyakrabban a regionális nyirokcsomókba és májba metasztatizál, így a tüdő-, illetve a csontmetasztázisok ritkák. A primer daganat mérete szorosan korrelál a metasztázisok kialakulásának esélyével. Az 1 cm alatti daganatok kevesebb, mint 5%-ában, míg



a 2 cm-nél nagyobb daganatok nagy többségében metasztatizáló alakulnak ki. Az öt éves túlélés 81%, 47% és 18% a lokális betegségnél, illetve a regionális metasztatizációkat, és távoli metasztatizációkat mutató betegség esetén. A kezelés lokális excízió a daganatok 50%-át kitevő, 1 cm alatti tumorok esetén, míg a 2 cm-nél nagyobb carcinoidoknál mély elülső, vagy abdominoperinealis reszekció a választandó terápia. Az 1–2 cm közötti daganatok esetén a kezelés módja ellentmondásos. Habár a legtöbb hasonló méretű tumor lokális excízióval kezeltek, néhány szerző a muscularis inváziót, az ulcerációt, illetve a prezentációkor meglévő tüneteket rossz prognosztikai jelként értékelve, extenzívebb sebészeti beavatkozást tart indokoltnak.

A metasztatikus carcinoid tumorok diagnosztikájában a hasi CT a választandó képalkotó eljárás. A májfunkciós tesztek, illetve az alkalikus foszfatáz nem alkalmasak a májmetasztatizációk detektálására. Az 5-HIAA meghatározás a 24 órás gyűjtött vizeletből hasznos lehet a diagnózis megerősítésére, illetve a metasztatikus, vagy recidív betegségek monitorozására. Újabban a szérumban chromogranin-A bizonyult jó módszernek a betegség detektálásában, illetve emelkedett szintje független, rossz prognosztikus faktor. A daganatsejtek pozitív carcinoembryonális antigén (CEA) festődése az agresszívebb biológiai viselkedésű adenocarcinoid tumorra hívja fel a figyelmet. A somatostatin-analógoknak centrális szerepük van a carcinoid tumorok kezelésében. A somatostatin receptorain keresztül hat és blokkolja a növekedési hormon, az inzulin, a glucagon és a gastrin termelését, de ezek a receptorok a carcinoidok több, mint 80%-ának felszínén is megtalálhatók, így az octreotid, a 8 aminosavból álló peptid, amely egy hosszú hatású somatostatin-analóg, széles körben felhasználható mind a terápiában, mind pedig a diagnosztikában. Az 5 somatostatin-receptor közül a 2-es, 3-as és 5-ös típusokhoz kötődik, de hatása főleg a 2-es receptoron keresztül érvényesül. A somatostatin-analógok igen hatásosak a carcinoid szindróma tüneteinek enyhítésében.

A cardinoid szívbetegség a carcinoid szindrómában szenvedő betegek több, mint kétharmadában kifejlődik. Morfológiailag endokardiális fibrózis, plakkszerű megvastagodás alakul ki a

jobb szívfélben, mely a pulmonalis és a tricuspidalis billentyű zsugorodását, illetve merevségét okozza a következményes és igen gyakori tricuspidalis regurgitációval, illetve a ritkább tricuspidalis szűkülettel, a pulmonalis regurgitációval, illetve szűkülettel. Balszívfél-tünetek az esetek kevesebb, mint 10%-ában alakulnak ki. A szívbetegség kialakulásának mechanizmusa nem ismert, de a carcinoid májmetasztatizációk által a véna hepaticába szekretált biogén aminokkal (nagy valószínűséggel a serotoninnal) kapcsolatos. A billentyűcsere a carcinoid szívbetegségben szenvedő betegekben jelentős mortalitással jár, főleg az idősebb betegekben, de a túlélőkben jelentősen javulnak a tünetek.

A májmetasztatizációk kezelése sebészeti reszekcióval, arteria hepatica occlusióval, illetve embolizációval vagy citosztatikus terápiával (doxorubicin) lehetséges. A májtranszplantáció szerepe a kis tapasztalat, a kevés esetszám miatt nem világos. A metasztatikus betegségek régebbi, interferon, kombinált citosztatikus és irradiációs kezelése mellett új, szisztémás terápiás módszer lehet pl. a radioaktívan jelölt somatostatin-analógok használata, mely kis számú betegen a tumor méretének csökkenését, a tünetek javulását eredményezte, bár a módszer hatásának felmérésére több klinikai adat szükségeltetik.

Tornóczky Tamás dr.

## Orvosi technika

**Implantálható cardioverter defibrillátor elektród téves bal kamrai pozicionálása a nyitott foramen ovalén keresztül.** Wieckhorst, A., Herse, B., Unterberg, C. (Göttingeni Egyetem Kardiológiai és Pulmonológiai, valamint Szív-, Mellkas- és Érsebészeti Osztálya): Dtsche. Med. Wschr., 1998, 123, 1172–1176.

A szerzők a cardioverter defibrillátor (ICD) beültetése irodalomban eddig még nem ismertett szövődményét írták le egy 64 éves betegnél, akinél a 24 órás holter monitorozás 200/min frekvenciájú spontán terminálódó kamrai tachycardiák felléptét igazolta.

A beteg anamnézisében mellsőfali és hátsófali infarktus, valamint háromas aortocoronariás vénás bypass műtét szerepelt. A beteg fizikális stá-

tusza a szívűtét hegét leszámítva teljesen negatív volt.

Az elvégzett programozott kamraingerlés során az időközben megkezdett amiodaron terápia ellenére 230/min frekvenciájú, spontán nem terminálódó kamrai tachycardia volt kiváltható, melyet külső defibrillálással kellett megszüntetni. A coronaria angiographia intakt bypass ereket mutatott, a bal kamrai ejekciós frakció 20% volt.

A fentiek miatt ICD beültetésre került sor. Az ICD elbocsátás előtti tesztelésekor a küszöbinger meghatározása során jobb szárblokkos QRS morphologia tűnt fel, ami felvetette az elektród bal kamrai pozícióját. Ezt mind a mellkas rtg-felvétel, mind a transthoracalis echocardiographia igazolta. Az elektróda a jobb pitvarból a nyitott foramen ovalén keresztül a bal pitvarba, majd a bal kamrába jutott. Feltűnő volt az intraoperatív tesztelés során mér magasabb defibrillációs küszöb (15 joule).

Mivel az elektróda eltávolítása nagy kockázattal és esetleges nyílt szívűtét szükségességével járt volna és a defibrillációs küszöb tolerálható tartományban volt, a szerzők áttekintették a véletlenül bal kamrába implantált pacemaker elektródok szövődményeit. Az irodalmi adatok szerint ez elsősorban thromboemboliás szövődmények veszélyét rejt magában, ezért anticoaguláns terápia bevezetése mellett döntöttek.

A levont következtetések:

1. A beültetés alatt az elektródot előre kell tolni az arteria pulmonalisba, hogy a jobb kamrai pozícióról meggyőződjünk.

2. A hagyományos antero-posterior átvilágítás során nem mindig ítéltető meg az elektróda pontos helyzete. Biztosan a jobb kamrában van az elektród, ha a bal elülső oldalfelvételen a vége előre mutat.

3. A küszöbinger meghatározásnál fellépő jobb szárblokkra figyelni kell és lehetőleg még a műtét alatt 12 elvezetéses EKG-t kell készíteni. Sajnos a jobb szárblokk nem specifikus, mivel igazoltan a jobb kamrában lévő elektróda esetén is előfordulhat.

4. A posztoperatív szakban kétirányú mellkas rtg-felvétel elkészítése szükséges.

5. Kétes esetben kétdimenziós echocardiographiára is szükség lehet.

Csontos Csaba dr.



# HALOTTAINK

Név	Születési év	Munkahely	Elhalálozás időpontja
Dr. Bagdy Dániel	1921	Bp. Gyógyszerip. Kutató tud. tanácsadó	1999. 02. 28.
Dr. Balatjthy Béla	1927	Berettyóújfalu Kh. psychiatr. oszt. ov. főo. ny.	1998. 07. 15.
Dr. Barta Péter	1963	Bajai Kh., radiol. oszt. adjunktus	1999. 04. 26.
Dr. Bánki József	1906	Pécs, MÁV ig., nyugdíjas főorvos	1999. 03. 14.
Dr. Bereznai István	1948	Orsz. Sporteü. Int. adjunktus seb. oszt.	1999. 02. 09.
Dr. Besze Pál	1919	Szolnok, üzemorvos ny.	1999. évben
Dr. Bényey Magdolna	1938	Szolnok, m. kh. fertőző oszt. ov. főo. ny.	1998. 12. 24.
Dr. Bérczi Beáta	1961	Újszentiván, fogszakorvos	1999. 05. 15.
Dr. Bódor György	1931	Nagykálló, Ideg-Elme Gy. Int. oszt. vez. főo. ny.	1999. 05. 22.
Dr. Bodor Irén	1926	OMSZ Pécsi Mentőállomás belgyógy. szakorvos ny.	1999. 03. 16.
Dr. Borjádi Péter	1943	BM Központi Kórház és Int. sebészeti oszt. főo.	1999. 05. 05.
Dr. Csonka István	1922	Kistelek, Ri. szül.-nőgyógy. főorvos ny.	1999. 05. 24.
Dr. Donhoff Szilárd	1902	Pécs, POTE Kórélettani Int. egy. tanár ny.	1999. 01. 12.
Dr. Farkas Imre	1927	Nagykátá, Ri. belgyógy. csop. vez. főo.	1999. 04. 06.
Dr. Fehér Elek	1928	BM Központi Kórház és Int. bőrgyógy. főorvos ny.	1999. 05. 30.
Dr. Graczol Gabriella	1924	Dél-budai Eü. Szolgálat rtg. szakorvos ny.	1999. 03. 08.
Dr. Gyöngyös György	1936	Esztergom, üzemorvos	1998. 11. 27.
Dr. Gyulai Klára	1938	Békéscsaba, Ideggond. Int. főorvos	1999. 03. 09.
Dr. Ignits György	1925	Tatabánya, üzemorvos ny.	1999. 03. 18.
Dr. Janda Zoltán	1964	Székesfehérvár, ortopéd szakorvos	1999. 01. 03.
Dr. Jungmayer József	1934	Bp. Heim P. Gyer. Kh. főorvos	1999. 02. 03.
Dr. Kancsár László	1927	Pécs, Tbc Gyógyint. nyugalmazott főig. helyettes főo.	1999. 02. 06.
Dr. Kántor Melinda	1940	Gyula, Kh. Labor. adjunktus ny.	1999. 03. 17.
Dr. Kelemen Bertalan	1940	Budai Gyermekkórház-Ri. fogszakorvos	1999. 02. 13.
Dr. Kovalovszki Lajos	1934	Szentes, V. Kh. Gyerme. oszt. oszt. vez. főo. ny.	1999. 03. 20.
Dr. Kovács László	1947	Görcsöny, háziorvos	1999. 01. 19.
Dr. Mohácsi Gábor	1949	SOTE I. sz. Belgyógy. Kl. egy. adjunktus	1999. 05. 16.
Dr. Molnár Ferenc	1935	Nyirád, körzeti orvos ny.	1999. évben
Dr. Nagy István Lajos	1916	Tab, Tbc Gi. vez. főorvos ny.	1999. 02. 03.
Dr. Nyerges László József	1939	Szolnok, M. Kh. Szül.-nőgyógy. oszt. főorvos	1999. 03. 19.
Dr. Osváth Pál	1928	Bp. Szabadsághegyi Gyer. Tüdő. Gy. oszt. vez. főo. ny.	1999. 05. 09.
Dr. Padur Ildikó	1943	Diósgyőri Kh.-Ri. bel. főorvos	1999. 04. 23.
Dr. Perjési Katalin	1952	Szeged, üzemorvos	1999. 04. 09.
Dr. Péntek Erzsébet	1923	Pécs, Gyermekkerd. Gi. nyugalmazott oszt. vez. főorvos	1999. 02. 26.
Dr. Péntek László	1923	Főv. Szt. Imre Kh. onkol. oszt., oszt. vez. főo. ny.	1999. 03. 03.
Dr. Rákos Rezső	1913	Sátoraljaújhely, V. Kh. Sebészeti oszt. ov. főo. ny.	1999. 05. 24.
Dr. Simon József	1942	Badacsonytomaj, fogszakorvos	1999. évben
Dr. Somogyi József	1938	Sümege, Kh. Belgyógy. oszt. vez. főo.	1999. 02. 24.
Dr. Sonkoly Ildikó	1945	Szolnok, M. Kh. bel. oszt. ov. főorvos	1999. 04. 18.
Dr. Szabó Lajos	1927	Orsz. Körny. és Term. véd. Hiv. D-dunántúli felügy. nyugalmazott igazgatója	1999. 02. 11.
Dr. Szecsei Béla	1927	Szulok, körzeti orvos	1998. 12. 22.
Dr. Szép Cecília	1925	Pécs, körzeti orvos ny.	1999. 04. 10.
Dr. Tóth István	1947	Kiskunhalas, V. Kh. Fertőző oszt., oszt. vez. főo.	1999. 04. 14.
Dr. Tuza Klára Edit	1926	Miskolc, Bőr-Nemibet. G. főorvos	1999. 02. 09.
Dr. Vadász Károly	1916	Szeged, Kh. trauma. oszt. oszt. vez. főo. ny.	1999. 05. 17.
Dr. Varga László	1932	Győr, M. Kh. belgyógy. oszt. vez. főorvos ny.	1999. 04. 18.
Dr. Váci István	1945	Miskolc, M. Kh. Angiol. oszt. ov. főorvos	1999. 06. 06.
Dr. Wandraschek Imre	1915	Gyarmat, nyugalmazott körzeti főorvos	1999. 01. 29.
Dr. Woronkoff Hilária	1927	Szeged, MÁV, Ri. reuma főorvos ny.	1999. 03. 15.
Dr. Zoltán Ildikó	1949	Pécs, M. Kh. Tüdőgyógy. vez. főorvos	1999. 02. 26.

Emlékezzünk kegyelettel rájuk, hivatásukat hűségesen és becsülettel teljesítő kollégáinkra.



## HÍREK

### Évfolyam találkozó

A Szegedi Orvostudományi Egyetem 1974-ben végzett volt hallgatói 25 éves találkozójukat 1999. szeptember 18-án 3-kor a Szemklinikai tantermében tartják. Bankett este 8-kor a Forrás Szállóban (Szálloda lehetőségek 6 000–14 000,- Ft/szoba).

Jelentkezés, további információk: Dr. Barabás Katalin, 6722 Szeged, Szentháromság u. 5., Tel.: (62) 420-530

„OEPFLOP” floppy-diszkes adat-szolgáltató rendszer házi orvosok számára. A betegek be- és kijelentkezési adatainak kezelése, az ambuláns- és a betegforgalmi napló (szűrés) vezetése, jelentések mentése floppydiszkre a megadott időpontokban, az OEP által megkövetelt formátumban, Windows 95 vagy Windows 98 alatt. Az OEP változó igényeinek követése. Kezdeti segítségnyújtás a helyszínen.

Ára: 20 000 Ft + ÁFA.

BIT & BIT Elektronikai Kft.,  
Tel./Fax: 242-0775

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést elkészíti. (50 000 Ft) Karbantartással csak 30 000 Ft!

Kérje ingyenes, postai demoverziókat.

(1) 256-7076, (20) 9686-373,

(1) 418-0270, (20) 9524-536

XIII. ker. Csanády u. elején, 1 szoba + hall, 40 m<sup>2</sup>-es, teljesen felújított lakás orvosi rendelőknek kiadó.

Tel.: 329-4433.

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A Keszthelyi Városi Kórház főigazgató főorvosa meghirdeti 2 fő belgyógyász orvosi állását.

Előny:

- szakvizsga vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló
- nyelvismeret
- + szakvizsga
- endokrinológiai vagy kardiológiai jártasság, érdeklődés

Juttatások, egyéb információk:

- bér megbeszélés tárgyát képezi.

A pályázat benyújtási határideje: megjelenést követő 30 nap

A pályázathoz kérjük csatolni:

- szakmai önéletrajzot
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt
- szakmai végzettségeket igazoló okmányokat

Érdeklődni dr. Schmidt János belgyógyászati osztályvezető főorvosnál lehet telefonon: 83/311-060/1700

Pályázat benyújtása: dr. Menyhárt Miklós, főigazgató főorvos, Keszthelyi Városi Kórház, 8360 Keszthely, Ady E. u. 2. T.: 06 83/311-060/1100, 312-216.

A tapolcai Kórház-Rendelőintézet orvos-igazgatója pályázatot hirdet az alábbi orvosi állásokra:

Rendelőintézetben:

- Belgyógyászati, ill.
- Kardiológiai szakrendelésre 1–1 fő szakorvos, valamint
- Ideggondozóban 1 fő ideg-elme-gyógyász szakorvos részére.

A pályázatokat a tapolcai Városi Kórház-Rendelőintézet orvos-igazgatója címére kell benyújtani: Dr. Ézsely Ferenc orvos-igazgató, 8300 Tapolca, Ady Endre u. 1–3.

Reménysugár Habilitációs Intézet (1223 Budapest XXII. Kápolna u. 3.) azonnal betölthető állást kínál szakorvos (gyermekorvos, ideggyógyász) részére. Aktív állományú dolgozók jelentkezését várjuk. Bérezés a Kjt. alapján. Pályázat benyújtását az Intézet titkárságára kérjük. Érdeklődni telefonon a 226-8165-ös számon lehet.

Az MH Egészségvédelmi Intézet főigazgatója felvételt hirdet az intézet sugárbiológiai, toxikológiai, valamint kórélettani kutató osztályaira kutatói és vezető kutatói közalkalmazotti beosztások betöltésére.

Jelentkezési feltétel: egyetemi végzettség (orvos, biológus, gyógyszerész), angol és/vagy német nyelvismeret.

Pályakezdők jelentkezését is várjuk, akik részére a szakképesítés megszerzését – tanulmányi szerződés kötésével – támogatjuk.

A felvételnél előnyt jelent molecular biológiai, immunológiai technikában, kísérletes kutatómunkában való jártasság, tudományos publikációs tevékenység, Phd.

Meghirdetésre kerül ugyanakkor a kórélettani kutató osztályvezetői és osztályvezető helyettesi beosztás is.

Feltétel: vezetői gyakorlat, jelentős publikációs tevékenység, (klinikai) immunológiai gyakorlat. Tudományos fokozat előnyt jelent.

Bérezés: a közalkalmazotti bértáblázat, illetve a jogszabályok alapján.

Jelentkezés: Dr. Fűrész József orvos ezredes egyetemi magántanár, főigazgató tudományos helyettesénél.

Tel.: 340-1144.

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Orvosi Kiadó Kft.



# Telviran®

aciklovir

400 mg tabletta  
200 mg tabletta  
5% krém

**ÚJ!**

Özgyógyellátottak részére  
írásmentesen rendelhető

Az elérhető,  
hatékony terápia,  
ami csak  
a vírusokat teszi tönkre...

További információ



EGIS Gyógyszergyár Rt.  
Termék Osztály  
tel :260-2282 fax: 265-2192

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!





Gerot Pharmazeutika Bécs/Budapest

Gamma-hydroxivajsav

ALCO  
VER<sup>®</sup>

...az  
alkoholelvonás  
modern terápiájában

GEROT PHARMAZEUTIKA

Magyarországi képviselő



H-1024 Budapest, Buday László u. 12. Tel.: (36-1) 345-4533, Fax: (36-1) 345-4526